

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Klinik der Ludwig-Maximilian-Universität München
Vorstand: Prof. Dr. Peter Falkai

Einfluss der Psychotherapie auf Zytokine bei Patienten mit Depression

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Vorgelegt von
Julia Niedeggen
aus Sonneberg

2021

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Norbert Müller

Mitberichterstatter: Priv.-Doz. Dr. Patrick Scheiermann

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Elif Weidinger

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 20.05.2021



LUDWIG-
MAXIMILIANS-
UNIVERSITÄT
MÜNCHEN

Promotionsbüro
Medizinische Fakultät



Eidesstattliche Versicherung

Niedeggen, Julia

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

Einfluss der Psychotherapie auf Zytokine bei Patienten mit Depression

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, den 31.07.2020

Ort, Datum

Julia Niedeggen

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen beteiligten Personen bedanken, die mich während der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Besonders bedanken möchte ich mich bei meinem Doktorvater Professor Dr. med. Norbert Müller und meiner Betreuerin Dr. med. Elif Weidinger für Ihre enorme Unterstützung während des gesamten Prozesses und Ihre Geduld auf dem langen Weg.

Mein weiterer Dank gilt den Chefärzten Dr. med. Götz Berberich, Prof. Dr. Ulrich Vorderholzer und Micheal Beckenbauer, mit deren Hilfe wir die Patienten in den entsprechenden Kliniken rekrutieren konnten. Ebenso möchte ich mich für die gemeinsame Arbeit bei meinen Mitdoktorandinnen Yasemin Kisla, Petra Thaler und Jun Nitanda bedanken. Für die Unterstützung bei der Auswertung der Daten gilt mein Dank Prof. Dr. med. Markus Schwarz, Dr. Aye-Mu Myint, Waltraud Settinger, Michael Obermeier und Roman Bichlmeier. Mein Dank gilt ebenfalls der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der LMU München.

Für ihre Ermutigungen, ihren Zuspruch und Ihre Hilfe möchte ich mich bei meinem Ehemann Martin Perzl sowie meinen Eltern Roswitha und Peter Niedeggen bedanken. Ein weiteres Dankeschön gilt meinen Geschwistern Carolin und Martin sowie Daniel Hanft und Hildegard sowie Hans Nehrlich.

1	Einleitung	4
1.1	Einführung	4
1.2	Depression	5
1.2.1	Definition und Epidemiologie.....	5
1.2.2	Ätiologie	6
1.2.3	Klinik, Differentialdiagnosen und Komorbiditäten.....	8
1.2.4	Diagnostik	11
1.2.5	Therapie.....	14
1.3	Immunologie.....	22
1.3.1	Akute-Phase-Proteine	22
1.3.2	Zytokine	28
2	Zielsetzung.....	36
3	Material und Methoden	37
3.1	Studienkollektiv.....	37
3.2	Hilfsinstrumente zur Diagnosesicherung und Schweregradeinteilung	41
3.2.1	Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.).....	42
3.2.2	Hamilton-Depressionsskala (HAMD 17)	42
3.2.3	Montgomery-Asberg-Depressionsskala (MADRS).....	43
3.2.4	Beck Depression Inventar (BDI).....	44
3.2.5	Childhood Trauma Questionnaire (CTQ)	45
3.2.6	Perceived Stress Scala (PSS)	46
3.2.7	Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI).....	46
3.3	Studienzentren	47
3.3.1	Psychosomatische Tagesklinik Westend	47
3.3.2	Schön Klinik Roseneck	47
3.3.3	Psychosomatische Klinik Windach.....	48

3.4	Therapieformen	48
3.4.1	Gesprächstherapie.....	49
3.4.2	Entspannungs- und Suggestionsverfahren	49
3.4.3	Kognitive Verhaltenstherapie	50
3.4.4	Spezielle psychosoziale Maßnahmen.....	50
3.5	Blutproben	51
3.5.1	Enzyme – linked immunosorbent Assay (ELISA).....	52
3.6	Statistik.....	53
4	Ergebnisse	55
4.1	Anamnestische Daten	55
4.2	Fragebögen	57
4.2.1	HAMD 17	57
4.2.2	MADRS.....	61
4.2.3	BDI.....	64
4.2.4	PSS.....	68
4.2.5	PSQI	72
4.2.6	CTQ	76
4.3	Laborparameter	88
4.3.1	MIF.....	88
4.3.2	hsIL-6.....	92
4.3.3	hsTNF- α	95
4.3.4	hsCRP	99
4.4	Korrelation zwischen Ergebnis Fragebögen und Blutparametern.....	103
4.4.1	Korrelation Visite 1 und Visite 2	103
4.4.2	Korrelation Visite 1 und Visite 3	105
4.4.3	Korrelation Visite 1 und Visite 4	107
5	Diskussion.....	110

5.1	Diskussion der Methoden	110
5.1.1	Studienkollektiv	110
5.1.2	Fragebögen.....	111
5.1.3	Blutproben.....	113
5.2	Diskussion der Ergebnisse	114
5.2.1	Anamnestische Daten	114
5.2.2	Fragebögen.....	116
5.2.3	Laborparameter	122
5.2.4	Korrelation Fragebögen und Laborparameter	125
5.3	Ausblick	126
5	Zusammenfassung	129
6	Literaturverzeichnis	131
7	Abbildungsverzeichnis	142
8	Tabellenverzeichnis	145
9	Abkürzungsverzeichnis	147
10	Anhang	149

1 Einleitung

1.1 Einführung

Bei Depressionen konnten Veränderungen der Immunparameter nachgewiesen werden, die sowohl mögliche Hinweise auf die Pathogenese als auch den Krankheitsverlauf geben können. Patienten mit chronisch entzündlichen Erkrankungen weisen häufig psychiatrische Symptome auf. Beispielsweise leidet fast die Hälfte aller Asthmatiker an depressiven Symptomen (Mancuso et al., 2000). Die depressive Symptomatik kann als psychologische Reaktion auf die Erkrankung betrachtet werden. Es ergeben sich jedoch aktuell immer mehr Hinweise, dass auch Immunreaktionen die Depression bedingen können.

So ähnelt Sickness behaviour im Rahmen akuter Krankheitszustände den Symptomkomplexen einer Majordepression. Adynie, Gewichtsverlust, Hyperalgesie und Angstzustände sind Symptome beider Krankheitsbilder, die im Rahmen einer akuten Stressreaktion mit vermehrter Immunantwort einer Energieeinsparung dienen und zur Genesung beitragen sollen. Wandelt sich diese akute in eine chronische Reaktion, kann dies zur Entstehung einer Depression beitragen (Maes et al., 2012). Es lassen sich jeweils erhöhte Zytokinblutspiegel wie Tumornekrosefaktor α oder Interleukin 6 nachweisen (Liu et al., 2012). Auch durch vermehrte psychosoziale Stressfaktoren lassen sich erhöhte Zytokinlevel im Serum nachweisen. Solche Stressfaktoren sind ein wichtiger Trigger einer Major Depression, sodass sich auch hier erneut eine Verbindung zu einer erhöhten Immunaktivität ziehen lässt (Slavich and Irwin, 2014).

In Anlehnung an diese Kenntnisse befasst sich unsere Studie mit dem Einfluss der Psychotherapie bei Patienten mit diagnostizierter Depression auf die Zytokinserumspiegel mit der Fragestellung, ob eine Psychotherapie ohne pharmakologischen Einfluss auch die Abnahme erhöhter Zytokinserumspiegel bewirken kann. Im Folgenden soll das Krankheitsbild Depression, Psychotherapie und die entsprechenden Immunreaktionen näher beleuchtet werden.

1.2 Depression

Bereits Hippokrates beschrieb die Melancholie in seiner „Viersäftelehre“ im Sinne eines mutlosen, traurigen Geistes, Kraepelin sprach vom „depressiven Irresein“ für Zustände mit trauriger Verstimmung und Einschränkung des Denkens (Möller, 2015). Die Depression ist eine der häufigsten, psychiatrischen Krankheitsbilder. So ist jede vierte Frau und jeder achte Mann in Laufe seines Lebens von einer Depression betroffen (Schneider, 2012). Die Ätiologie ist nicht vollständig geklärt. Es wird aber von einem Mischbild aus genetischen, neurobiologischen und psychosozialen Faktoren ausgegangen (Ebert and Loew, 2011). Aufgrund Ihrer hohen Prävalenz ist die Depression eines der wichtigsten Krankheitsbilder im psychiatrischen Sektor. Depressionen sind unter anderem durch Antriebslosigkeit, niedergeschlagene Stimmung und Desinteresse gekennzeichnet, begleitet von einer Reihe somatischer Symptome, wie Schlafstörungen oder Hyperalgesie. Die betroffenen Patienten sind meist in ihrer gesamten Lebensbewältigung stark beeinträchtigt. Durch Konzentrationsstörungen und Selbstzweifel ist ihr Alltag kaum noch führbar, sodass diese Erkrankung mit einem sehr hohen Leidensdruck einhergeht (Härter and Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, 2015). Im Folgenden sollen die Ätiologie, Epidemiologie, Diagnostik, Klinik und Therapie beleuchtet werden.

1.2.1 Definition und Epidemiologie

Die Depression ist ein heterogenes Krankheitsbild, das durch Hauptsymptome wie gedrückte Stimmung, Denk- und Antriebshemmung, sowie körperlich vegetative Störungen gekennzeichnet ist (Möller, 2015).

Die unipolare Depression ist die häufigste affektive Störung. Man geht davon aus, dass die Depression in der westlichen Welt bis zum Jahr 2030 die größte Krankheitslast verursachen wird (Schneider, 2012). In einer Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland wurden die Prävalenzen und Inzidenzen bezüglich des Auftretens depressiver Symptomatik in der Bevölkerung im Zeitraum von 2008 bis 2011 untersucht. Dabei wurden 7988 Personen im Alter von 18 bis 79 Jahren eingeschlossen. Eine depressive Symptomatik konnte bei 8,1% der Erwachsenen nachgewiesen werden. Bei beiden Geschlechtern zeigte sich die höchste Prävalenz in

der zweiten Lebensdekade und fiel anschließend wieder ab. Angehörige eines höheren sozioökonomischen Status wiesen seltener eine depressive Symptomatik auf. Die Lebenszeitsprävalenz liegt bei 11,6% und ist in der sechsten Lebensdekade am höchsten (Busch et al., 2013).

	18-29 Jahre	30-39 Jahre	40-49 Jahre	50-59 Jahre	60-69 Jahre	70-79 Jahre	Gesamt
Frauen	11,8	10,5	9,9	10,4	9,8	7,7	10,2
Männer	8,0	5,3	7,0	6,1	4,5	4,2	6,1
Gesamt	9,9	7,9	8,4	8,2	7,2	6,1	8,1

Tabelle 1 Prävalenz von depressiver Symptomatik nach Geschlecht und Altersgruppe in Prozent (Busch et al., 2013)

Frauen sind demnach häufiger von depressiven Störungen betroffen als Männer (siehe Tabelle 1). Die erste depressive Episode tritt bei Frauen in der Regel auch früher auf (Schuch et al., 2014). Ein möglicher Erklärungsansatz neben den biologischen Faktoren sind die Geschlechterrolle und spezifische kulturelle Lebensumstände, denen Frauen ausgesetzt sind, wie Diskriminierung, sexueller Missbrauch oder Bevormundung. Diese Faktoren begünstigen mangelndes Selbstbewusstsein und schwächen Bewältigungsstrategien (Kuehner, 2003). Das durchschnittliche Erkrankungsalter bei Patienten mit unipolarer Depression befindet sich zwischen dem 35. und 40. Lebensjahr, wobei die Altersdepression die häufigste psychische Erkrankung ab dem 66. Lebensjahr ist (Möller, 2015).

1.2.2 Ätiologie

Die Entstehung einer Depression hat eine multifaktorielle Genese, wobei die gesamte Pathogenese aktuell noch unklar ist. Psychosoziale, genetische und neurobiologische Faktoren gelten jedoch als gesichert (Ebert and Loew, 2011). Es wird außerdem von einem Vulnerabilitätsstressmodell ausgegangen, sodass die Entstehung einer Depression durch das Zusammenspiel einer genetischen Prädisposition mit vielen Risikofaktoren wie Hormonumstellung, Beziehungskrisen oder traumatisierende Lebensereignisse bedingt ist (Möller, 2015). So treten Depressionen familiär gehäuft

auf. Bei eineiigen Zwillingen liegt die Konkordanzrate bei etwa 50%, ist ein Elternteil erkrankt liegt das Risiko für die Kindergeneration bei 10%. Vermehrte Stressreaktionen begünstigen auch eine depressive Symptomatik. In Tiermodellen konnte insbesondere bei unkontrollierbarer Stressquelle im Sinne einer erlernten Hilflosigkeit ein depressionsäquivalentes Verhalten nachgewiesen werden (Seligman, 1972). Es wird auch von einer ausgeprägten entwicklungsbedingten Disposition durch entscheidende Lebensereignisse ausgegangen, so findet man bei depressiven Patienten zwei bis dreimal häufiger Verlustereignisse wie Tod oder Trennung eines Familienmitgliedes im Vergleich zur nichtdepressiven Kohorte (Schneider, 2012). Auch bestimmte Persönlichkeitseigenschaften sind prädisponierend, wie Selbstunsicherheit, Gewissenhaftigkeit oder Leistungsbetonung (Ebert and Loew, 2011). In Schnittbildgebungen zeigten sich auch bestimmte hirnmorphologische Auffälligkeiten, wie Volumenminderungen im frontotemporal limbischen System (Schneider, 2012).

Neurochemische Modelle befassen sich mit einer Dysbalance verschiedener Neurotransmitter sowie gestörter intrazellulärer Transduktionsmechanismen. Die Monoamin-Mangel-Hypothese macht einem Mangel von Serotonin, Dopamin und Noradrenalin für die Entstehung einer Depression verantwortlich. Bei der cholinergen-aminergen-Imbalance-Hypothese soll ein Überwiegen des cholinergen Systems die Entstehung einer Depression begünstigen. Die Wirkung vieler Antidepressiva unterstreichen beide Theorien (Schneider, 2012).

Unter psychoneuroendokrinen Faktoren versteht man Störungen der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden- respektive der Schilddrüsen-Achse. Viele depressive Patienten weisen einen Hyperkortisolismus auf. Bei etwa 50% der Patienten liegt sogar ein pathologischer Dexamethason-Suppressionstest vor. Im Rahmen dieser Achsenstörungen konnte auch nachgewiesen werden, dass Depressionen bei Männern mit geringeren Testosteronspiegeln häufiger sind (Möller, 2015).

Es lassen sich bei Depressionen auch Veränderungen des immunologisch-entzündlichen Systems nachweisen. Findet im Organismus eine Entzündungsreaktion statt, erfolgt die Ausschüttung spezifischer Entzündungsmediatoren insbesondere proinflammatorischer Zytokine. Im Rahmen dieser akuten Entzündungsreaktionen entwickelt der Körper auch ein Sickness Behaviour gekennzeichnet durch Lethargie,

Interessenlosigkeit, Abgeschlagenheit, Müdigkeit und eingeschränkter Konzentration. Dies macht sich der Körper zur Energieeinsparung und Rekonvaleszenz zu nutze. Sickness behaviour ähnelt stark einer depressiven Episode. Bei depressiven Patienten zeigen sich auch erhöhte proinflammatorische Zytokine sowie ein erhöhter Cortisolspiegel (Chen et al., 2017). Entzündliche Prozesse scheinen einen wichtigen Einfluss auf die Pathogenese einer Depression zu haben. Das C-reaktive Protein (CRP) gilt als unspezifischer Marker für entzündliche Prozesse im menschlichen Körper, das sowohl im Rahmen von Infektionserkrankungen, Gewebetraumen oder Autoimmunreaktionen erhöht sein kann. Es konnten höhere CRP-Werte bei depressiven Patienten nachgewiesen werden im Vergleich zur nicht-depressiven Kohorte (Almeida et al., 2007). Die Zytokine gelangen via afferente Neuronen in die Amygdala und andere Hirnregionen und können zu einer Dysbalance im Serotonin- und Noradrenalinmetabolismus führen, den Kynureninstoffwechsel beeinflussen, sowie das Gleichgewicht zwischen der Astrozyten- und Mikrogliaaktivität stören (Muller and Schwarz, 2008).

Auch chronobiologischer Faktoren wirken auf die Pathogenese der Depression. So zeigen sich im Rahmen von Depressionen zirkadiane Schwankungen. Viele Patienten leiden an einem Morgentief oder Früherwachen, weniger Tiefschlaf oder verkürzter REM-Latenz. Es gibt außerdem auch saisonale Depressionen, die sich im Winter und Herbst in Abhängigkeit von vermindertem Tageslicht häufen (Schneider, 2012).

1.2.3 Klinik, Differentialdiagnosen und Komorbiditäten

Leitsymptome der Depression sind eine niedergeschlagene Stimmung, Schlafstörungen sowie Denk- und Antriebshemmung. Zusätzlich treten häufig noch vegetative Begleitsymptome wie Libidoverlust, Appetitlosigkeit oder Obstipationsneigung auf. Eine Depression ist auch mit einem erhöhten Suizidrisiko vergesellschaftet, das 30-mal höher ist als in der Durchschnittsbevölkerung. Etwa 15% der Patienten mit einer schweren Depression begehen Suizid (Möller, 2015).

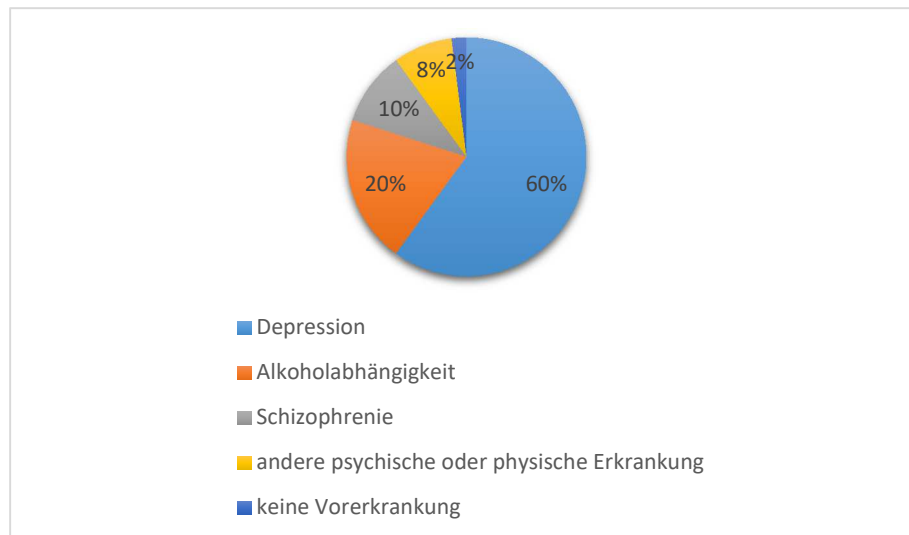


Abbildung 1 Verteilungsmuster der Suizide in Abhängigkeit der Vorerkrankungen in Prozent (Ebert and Loew, 2011)

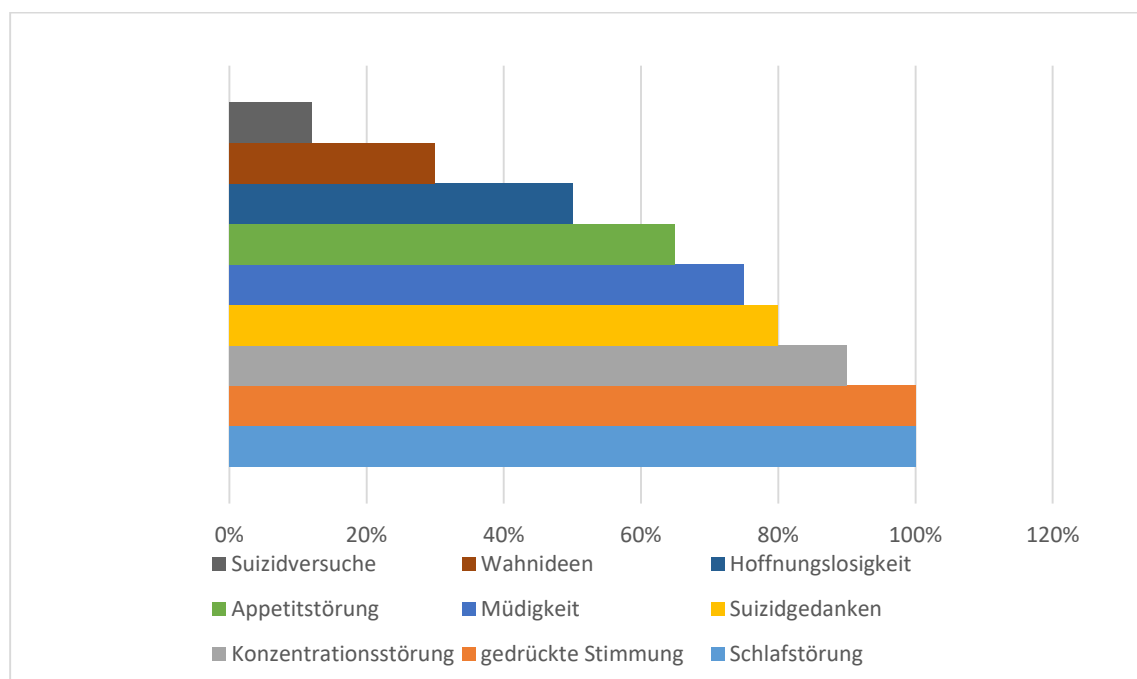


Abbildung 2 Häufigkeitsverteilung typischer Depressionssymptome (Möller, 2015)

Depressionen haben in der Regel einen episodenhaften Verlauf, der zeitlich begrenzt ist und auch ohne entsprechende Therapie sistiert. Teilweise wird jedoch nur eine unvollständige Remission mit Residualsymptomatik erzielt. Vor Einführung der Psychopharmaka dauerte eine depressive Episode meist sechs bis acht Monate an

(Härter and Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, 2015). Aktuell liegt die durchschnittliche Dauer einer depressiven Episode unter adäquater Therapie bei 16 Wochen (Kessler et al., 2003). Mehr als 50% der Patienten erleiden nach der ersten mindestens eine weitere depressive Episode. Nur 20-30% haben einen singulären, etwa 70-80% einen rezidivierenden Verlauf. Durchschnittlich kommt es im Lebensverlauf zu vier bis sechs Episoden. Die Wahrscheinlichkeit einer erneuten Episode steigt nach dem Zweitereignis auf 70%, nach einem Drittereignis sogar auf 90% (Härter and Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, 2015). Das Rückfallrisiko ist vier bis sechs Monate nach einer Remission am höchsten (Thase, 1999).

Depressionen haben eine erhöhte Komorbidität mit Angststörungen, somatoformen Störungen, Suchterkrankungen (insbesondere Alkoholabusus), Persönlichkeits- sowie Ess- und Zwangsstörungen. Klinisch zeigen sich beim Vorliegen weiterer Komorbiditäten meist eine ausgeprägtere funktionelle Beeinträchtigung, eine vermehrte Chronifizierung, eine schwere Symptomatik sowie ein geringeres Ansprechen auf die medikamentöse Therapie. Depressionen erhöhen auch das Risiko somatisch zu erkranken und erhöhen außerdem die Mortalität und Morbidität (Schneider, 2012). So konnte nachgewiesen werden, dass eine Major Depression die Mortalität bei Diabetes mellitus Typs 2 deutlich erhöht (Sullivan et al., 2012).

Wichtige Differentialdiagnosen der Depression, wie in Tabelle 2 dargestellt, können sowohl somatisch, psychisch oder medikamentös bedingt sein (Schneider, 2012).

somatisch	<ul style="list-style-type: none"> • Endokrinologisch-metabolische Erkrankungen, z.B. Hypo-/Hyperthyreose, Hypo-/Hyperparathyreoidismus, Morbus Cushing, Morbus Addison, Hypoglykämie, Porphyrrie, Vitamin-B12-Mangel, Folsäuremangel • Infektionserkrankungen, z. B. infektiöse Mononukleose, Tuberkulose, Influenza • Maligne Erkrankungen, z. B. Hirntumore, Leukämie
------------------	--

	<ul style="list-style-type: none"> • Kollagenosen und Autoimmunerkrankungen, z. B. Lupus erythematoses, Panarteriitis nodosa • Kardiovaskuläre Erkrankungen, z. B. Herzinsuffizienz • Pulmologische Erkrankungen, z. B. Asthma bronchiale, Schlafapnoe • Gastrointestinale Erkrankungen: chronisch entzündliche Darmerkrankungen • Zerebrale Erkrankungen, z. B. Morbus Alzheimer, Morbus Parkinson, Huntington-Chorea, multiple Sklerose, Neurosyphilis • Anämie
psychisch	<ul style="list-style-type: none"> • Erkrankungen des schizophrenen Formenkreises • Demenz • Depressive Anpassungsstörung • Angststörung • Suchterkrankung • Essstörung
medikamentös	<ul style="list-style-type: none"> • z.B. Antihistaminika, Betablocker • Entzug von Benzodiazepinen

Tabelle 2 Differentialdiagnosen der Depression (Schneider, 2012)

1.2.4 Diagnostik

Zur Diagnosestellung einer Depression wurden im ICD-10-System Haupt- und Zusatzsymptome bestimmt, die für mindestens zwei Wochen vorliegen müssen (siehe Tabelle 3).

Hauptsymptome	Zusatzsymptome
<ul style="list-style-type: none"> • Depressive, gedrückte Stimmung • Interessenverlust und Freudlosigkeit 	<ul style="list-style-type: none"> • Verminderte Konzentrationsfähigkeit und Aufmerksamkeit

<ul style="list-style-type: none"> • Antriebsminderung mit erhöhter Ermüdbarkeit 	<ul style="list-style-type: none"> • Vermindertes Selbstwertgefühl und Selbstvertrauen • Schuldgefühle und Gefühle der Wertlosigkeit • Negative/pessimistische Zukunftsperspektiven • Suizidgedanke, Suizidversuche, Selbstverletzung • Schlafstörung • Gesteigerter oder verminderter Appetit
---	--

Tabelle 3 Diagnosekriterien einer depressiven Episode nach ICD-10 und WHO (Organization, 1993)

Je nach Kombination und der Anzahl der einzelnen Symptomkomplexe lässt sich eine Depression in eine leichte, mittelgradige oder schwere Episode einteilen, falls die Beschwerdesymptomatik mindestens für 2 Wochen vorliegt (siehe Tabelle 4).

Leichte depressive Episode (F32.0)	Mittelgradige depressive Episode (F32.1)	Schwere depressive Episode (F32.2)
<ul style="list-style-type: none"> • Mindestens zwei Hauptsymptome & • Mindestens zwei Zusatzsymptome 	<ul style="list-style-type: none"> • Mindestens zwei Hauptsymptome & • Mindestens drei Zusatzsymptome • Einige Symptome liegen in besonders ausgeprägter Form vor 	<ul style="list-style-type: none"> • Alle drei Hauptsymptome & • Mindestens vier Zusatzsymptome

Tabelle 4 Diagnosekriterien des Schweregrades einer Depression nach ICD-10 und WHO (Organization, 1993)

Zusätzlich kann im Rahmen einer Depression noch ein somatisches Syndrom diagnostiziert werden, das durch folgende Symptome gekennzeichnet ist:

- Fröh morgendliches Erwachen
- Libidoverlust
- Morgentief
- Appetitverlust
- Gewichtsverlust
- Interessenverlust
- Verlust von Freude an als angenehm bewerteten Aktivitäten
- Psychomotorische Hemmung oder Agitiertheit (Härter and Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, 2015)

Ein somatisches Syndrom kann bei einer leichten (F32.01) oder mittelgradigen Depression (F32.11) diagnostiziert werden, wenn mindestens vier Merkmale vorliegen. Einem somatischen Syndrom kommt eine besondere Bedeutung zu, da sich daraus häufig eine schlechtere Prognose sowie ein therapierefraktärer Verlauf ergeben (Bekhuis et al., 2016). Im Rahmen einer schweren Episode kann auch ein psychotisches Syndrom (F32.3) vorliegen, wenn Wahnideen, Halluzinationen oder ein depressiver Stupor vorliegen. Eine rezidivierende depressive Episode kann diagnostiziert werden, wenn mindestens eine weitere Episode vorangegangen ist (Härter and Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, 2015).

Ein Patient mit einer depressiven Erkrankung stellt sich meist aufgrund somatischer Probleme wie Müdigkeit, Schlaf- oder Konzentrationsstörungen ärztlich vor. Ein Orientierungsscreening, wie der WHO-Fünf-Fragebogen zum Wohlbefinden, kann auf eine mögliche, depressive Episode hindeuten (siehe Anhang Tabelle 31, (Organization, 1998)).

Des Weiteren helfen Selbst- und Fremdbeurteilungsbögen häufig zur Validierung des Schweregrades einer Depression, wie der BDI (siehe 3.2.4).

1.2.5 Therapie

Das Behandlungsziel der Depressionstherapie besteht darin, eine Remission zu erreichen, sodass der Patient sich in der Lage fühlt, seinen Alltag erneut zu bewältigen und leistungsfähig zu sein. Ebenso soll ein positiver Affekt mit optimistischer Zukunftsperspektive erreicht werden. Durch Beurteilungsbögen kann der Therapieerfolg abgeschätzt werden. Des Weiteren soll dem Auftreten einer erneuten Episode entgegen gewirkt werden. Aktuell existieren verschiedene Behandlungskonzepte, die in der Regel miteinander kombiniert werden. Als bewährte Therapieoptionen gelten aktuell:

- Medikamentöse Therapie
- Psychotherapie
- Sport-, Kunst- und Bewegungstherapie
- Elektrokonvulsionstherapie
- Lichttherapie
- Wachtherapie.

Je nach Schwere der depressiven Episode kann diese Therapie ambulant, teilstationär oder in einem stationären Rahmen erfolgen. Da die Depression mit einer hohen Suizidrate vergesellschaftet ist, kann eine Zwangseinweisung notwendig werden. Aufgrund typischer Krankheitssymptome wie Hoffnungslosigkeit und pessimistische Zukunftserwartungen liegen erschwerte Behandlungsbedingungen, gegebenenfalls eine verminderte Compliance und eine erniedrigte Behandlungsmotivation vor. Die Behandlung setzt sich aus der Akut-, der Erhaltungstherapie und der Rezidivprophylaxe zusammen (Thase, 1999). Die Akuttherapie dauert etwa vier bis 16 Wochen an. Hier erfolgen kontinuierliche Evaluationen des Therapieerfolgs. Dabei geht man von einem Ansprechen der Therapie aus, wenn die depressive Symptomatik um mindestens 50 % abnimmt. Insgesamt soll eine vollständige Remission erreicht werden. Die Erhaltungstherapie beträgt in etwa einen Zeitraum von vier bis neun Monaten. Sie soll den initial erreichten Behandlungserfolg aufrechterhalten und dient der Vermeidung eines Rückfalls. Die darauffolgende Rezidivprophylaxe dauert mindestens ein Jahr, gegebenenfalls auch lebenslang an, um dem Auftreten einer erneuten depressiven Episode entgegen zu wirken (Shelton, 2004).

Im folgenden Abschnitt sollen aktuelle Behandlungskonzepte erläutert werden.

1.2.5.1 Psychoedukation

Das Konzept der Psychoedukation umfasst eine ausführliche Aufklärung des Patienten und seiner Angehörigen über depressive Symptome, Therapieoptionen und den Krankheitsverlauf. Sie ist die Grundvoraussetzung für eine gute Patienten-Arzt-Beziehung und für eine gesteigerte Compliance während der Therapie. Durch das gesteigerte Patientenwissen kann nachweislich das Rezidivrisiko (Rouget and Aubry, 2007) und somit auch eine Rehospitalisierung (Candini et al., 2013) gesenkt werden. Dabei ist es entscheidend, den Patienten in vereinfachter Sprache seine vorliegende Erkrankung näher zu bringen sowie ihm Hoffnung und Zuversicht auf eine Remission zu geben. Dies gelingt sowohl durch ausführliche Therapeuten-Patienten-Gespräche als auch in Gruppentherapien (Colom et al., 2003). Der Patient soll in die Wahl verschiedener Therapieoptionen miteinbezogen werden. Hierdurch lässt sich maßgeblich die Patientenzufriedenheit (Jacob and Bengel, 2000) als auch die Compliance des Patienten und somit auch der Therapieerfolg (Loh et al., 2007) steigern.

1.2.5.2 Pharmakotherapie

Die Pharmakotherapie hat den wichtigsten Stellenwert in der Therapie einer depressiven Erkrankung. Durch Antidepressiva lässt sich die Dauer einer depressiven Episode verkürzen als auch das Rezidivrisiko (Montgomery et al., 1994) deutlich verringern. Antidepressiva wirken nicht nur auf die Neurotransmitter. Es konnte auch nachgewiesen werden, dass sie die immunologisch häufig mit Depressionen vergesellschafteten erhöhten Inflammationsreaktionen im Körper beeinflussen und Zytokinspiegel senken können (Schmidt et al., 2016). Die Ansprechrates von Antidepressiva bei einer Behandlungsdauer von maximal 12 Wochen liegt bei 50 bis 60% (Härter and Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, 2015). Die Wirkung von Antidepressiva ist bei Patienten mit einer schweren Depression zum Zeitpunkt des Therapiebeginnes am ausgeprägtesten. Antidepressiva zeigen ihre Wirkung gelegentlich in den ersten beiden Wochen nach Therapiebeginn (Papakostas et al.,

2006), häufig aber erst nach einer Latenzzeit von 10 bis 20 Tagen. Die wichtigsten Substanzgruppen sind:

- Tri- (und tetrazyklische) Antidepressiva (TZA) bzw. nichtselektive Monoamin-Wiederaufnahmehemmer (NSMRI);
- Selektive Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitoren (SSRI);
- Monoaminoxidase (MAO)-Inhibitoren (MAOI);
- Selektive Serotonin-/Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitoren (SSNRI);
- Selektive Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitoren (SNRI);
- Alpha2-Rezeptor-Antagonisten;
- Selektiver Noradrenalin-Dopamin-Rückaufnahme-Inhibitor (Bupropion);
- Melatonin-Rezeptor-Agonist (MT1/MT) und Serotonin 5-HT_{2C}-Rezeptor-Antagonist (Agomelatin)

Die Wirksamkeit der einzelnen Substanzgruppen wird als in etwa gleichwertig betrachtet (Gartlehner et al., 2011). Sie unterscheiden sich jedoch in ihrem Nebenwirkungsprofil. Die Antidepressivatherapie sollte auch nach Remission etwa vier bis neun Monate fortgesetzt werden, um das Rückfallrisiko zu minimieren (Hirschfeld, 2001). Bei Patienten mit rezidivierenden, depressiven Episoden sowie schweren Ausprägungsgraden ist eine dauerhafte Rezidivprophylaxe empfohlen (Härter and Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, 2015).

1.2.5.3 Psychotherapie

Eine weitere wichtige Säule der Depressionstherapie ist die Psychotherapie.

„Psychotherapie ist ein bewusster und geplanter, interaktionaler Prozess auf Basis einer tragfähigen, emotionalen Bindung zur Beeinflussung von Leiden und Störungen, die in einem Konsens zwischen Patient und Therapeut (und ggf. Bezugsgruppe) als behandlungsbedürftig angesehen werden. Sie erfolgt durch verbale und averbale Kommunikation, in Richtung auf ein definiertes, (nach Möglichkeit) gemeinsam erarbeitetes Ziel (Symptomminimalisierung, Leidensverminderung), mittels lehrbarer Techniken sowie auf der Basis einer Theorie des gesunden und pathologischen Verhaltens, Erlebens und Befindens.“ (Kircher, 2019)

Grundlage einer erfolgreichen Psychotherapie unabhängig vom gewählten Therapieverfahren ist die Qualität der Patienten-Therapeut-Beziehung (Churchill et al., 2001). Die einzelnen Therapieverfahren weisen eine ähnliche Wirksamkeit auf (Wampold et al., 2002). Zahlreiche Metaanalysen konnten belegen, dass die Psychotherapie schnell und nachhaltig bei vielen psychiatrischen Krankheitsbildern wie der Depression zu einer Rekonvaleszenz führt (Pfammatter et al., 2012). Neben einer Verbesserung der depressiven Symptomatik steigert eine Psychotherapie auch die Lebensqualität der behandelten Patienten (Kolovos et al., 2016). Unabhängig vom gewählten Therapieverfahren gibt es spezifische Wirkfaktoren, die empirisch belegt sind und als Grundstein einer erfolgreichen psychotherapeutischen Therapie gelten:

- Ressourcenaktivierung
- Problemaktualisierung
- Problembewältigung
- Motivationale Klärung (Grawe and Grawe-Gerber, 1999).

Trotz des nachgewiesenen Effektes einer Psychotherapie als etabliertes Behandlungsverfahren gibt es individuelle, patientenabhängige Unterschiede hinsichtlich des Fortschrittes und Therapieerfolges (Hardy et al., 2001). Diese Unterschiede sind insbesondere durch Charaktereigenschaften sowie soziale und kognitive Kompetenzen des Patienten bedingt (Sotsky et al., 1991). Eine individuelle Anpassung der Psychotherapie an die Bedürfnisse eines Patienten ist somit essentiell. So profitieren beispielsweise Patienten mit ausgeprägt ängstlicher Komponente mehr von erfahrungsbezogenen als kognitiven Therapieansätzen (Newman et al., 2017).

Spezifische Therapien

Entsprechend der individuellen Patientenbedürfnisse kommen verschiedene Formen der Psychotherapie zum Einsatz. In Deutschland werden von der gesetzlichen Krankenkasse im ambulanten Sektor zur Behandlung einer Depression die Verhaltenstherapie sowie tiefenpsychologisch fundierte und analytische Psychotherapie finanziell gedeckt. Weitere etablierte Verfahren, die häufig auch im stationären Sektor angewendet werden, sind die systemische, die interpersonelle sowie die Gesprächstherapie.

Kognitive Verhaltenstherapie (KVT)

Die KVT lehnt sich an die Theorie der erlernten Hilflosigkeit als entscheidender Faktor zur Entwicklung einer Depression an. Durch nicht kontrollierbare, negative Situationen und Erfahrungen wie beispielsweise Arbeitslosigkeit oder Verlassenwerden wird eine depressive Symptomatik, gekennzeichnet durch Antriebslosigkeit oder niedergeschlagene Stimmung, aufrechterhalten (Lewinsohn, 1974). Durch die Aufarbeitung dieser Sicht- und Verhaltensweisen sollen mit dem Patienten Strategien entwickelt werden, diese dysfunktionale Einstellungen zu korrigieren und das Selbstbewusstsein zu stärken (Freyberger and Spoerri, 1996). Zahlreiche Studien konnten die Effektivität der KVT belegen. Es zeigte sich sogar eine reduzierte Rezidivrate bei Patienten mit leicht- bis mittelschwerer Depression im Vergleich zur alleinigen Antidepressivatherapie (Gloaguen et al., 1998). Die KVT erzielte in einer groß angelegten Metaanalyse sekundär stärkere Symptomveränderungen als andere Therapieverfahren (Dobson, 1989).

Psychodynamische Psychotherapie (PPT)

Die PPT beruht auf der Idee, dass eine Depression durch Verluste und Kränkungen getriggert wird. Wenn diese konfliktbehaftenden Situationen nicht ausreichend verarbeitet werden können, entstehen depressive Symptome wie Abhängigkeit, vermindertes Selbstbewusstsein oder Schuldgefühle. Ziel der PPT ist es, dem Patienten diese Konfliktsituationen aufzuzeigen, um sie aufzuarbeiten und schließlich zu überwinden (Rush, 1985). Bezüglich der Verarbeitung spezifischer vor Therapiebeginn formulierter Konflikte konnte die PPT einen signifikanten Erfolg mit Minderung depressiver Symptome erzielen (Leichsenring, 2001). Sie zeigte in verschiedenen Studien eine Verbesserung aller Störungsbilder inklusive Somatisierung (Abbass et al., 2014).

Systemische Therapie

Die systemische Therapie ist aktuell in Deutschland die dritthäufigst angewendete Psychotherapieform (Schiepek et al., 2013). Grundlage der systemischen Therapie ist der soziale Zusammenhang mit der Umwelt, beispielsweise mit dem Lebenspartner oder Familienmitgliedern, sowie den entsprechenden Interaktionen. Dabei soll problembehaftetes Verhalten durch gezielte Fragestellungen aufgearbeitet werden. Es

werden sowohl Einzel- als auch Gruppengespräche als therapeutischer Rahmen verwendet (Schlippe and Schweitzer, 2017). In einer randomisierten Studie aus dem Jahr 2000 wurden Patienten mit diagnostizierter Depression und aktuell bestehendem Paarkonflikt untersucht. Eine systemische Paartherapie erzielte im Vergleich zur alleinigen Antidepressivaeinnahme eine deutliche Besserung der depressiven Symptomatik (Leff et al., 2000). In einer weiteren randomisierten Studie konnten höhere Remissionsraten nach 12 Monaten durch eine systemische lösungsorientierte Kurzzeittherapie im Vergleich zu einer psychodynamischen Therapie erzielt werden (Knekt et al., 2008).

Interpersonelle Therapie (ITP)

Die ITP wurde erstmals von dem US-amerikanischen Psychiater Gerald Klermann angewendet, um psychosoziale interpersonelle Konflikte (z.B. Verlusterlebnisse) aufzuarbeiten, da sie einen entscheidenden Anteil zur Pathogenese einer Depression beitragen können (Möller, 2015). Die Therapie wird dabei in drei Phasen eingeteilt:

1. Anfangsphase: Aufklärungsgespräch bezüglich der Erkrankung und damit einhergehender Symptome sowie Aufarbeitung der bestehenden Konfliktsituationen und Analyse hinsichtlich des sozialen Umfeldes
2. Mittlere Phase: Erarbeitung von Bewältigungsstrategien
3. Schlussphase: Revue-Passieren der Therapie, Vorbereitung auf den zukünftigen Alltag nach abgeschlossener Behandlung, Stärkung der erlernten Kompensationsmechanismen (Schramm, 1998).

Die Effektivität der ITP konnte in zahlreichen Studien bereits erwiesen werden. So zeigte eine Metaanalyse aus dem Jahr 2005 eine deutliche Symptomreduktion in der Akutbehandlung einer unipolaren Depression mit signifikanter Überlegenheit bezüglich einer Placebomedikation (de Mello et al., 2005).

Gesprächspsychotherapie (GPT)

Die GPT geht auf den amerikanischen Psychiater Carl Rogers zurück, der davon ausgeht, dass der Patient mit Hilfe des Therapeuten zur Selbstrekonvaleszenz und Konfliktlösung fähig ist. Hierfür muss der Therapeut sich in die Perspektive des Patienten einfühlen und das Selbstwertgefühl stärken. Grundlage der GPT ist die Überlegung, dass eine Depression durch mangelndes Selbstwertgefühl, verstärktes

Schuldempfinden und eine verzerrte Selbstwahrnehmung bedingt ist. Mithilfe des Therapeuten soll die Selbstwahrnehmung des Patienten korrigiert werden (Biermann-Ratjen and Eckert, 2017). In einer Studie aus dem Jahr 2000 mit 464 eingeschlossenen Patienten erzielte die GPT vergleichbar gute Ergebnisse wie die KVT hinsichtlich der Symptomreduktion nach 12 Monaten (Ward et al., 2000). In einer Vergleichsstudie aus dem Jahr 2001, die 142 Patienten mit leichter bis mittelgradiger Depression einschloss, erzielte die GPT ein Jahr nach abgeschlossener Therapie weiterhin noch eine Symptomreduktion (Teusch et al., 2001). Eine weitere Studie aus dem Jahr 2003 zeigte bessere Ergebnisse hinsichtlich interpersoneller Probleme und Copingstrategien nach durchgeführter GPT im Vergleich zur KVT (Watson et al., 2003).

Nebenwirkungen der Psychotherapie

Obwohl die Psychotherapie als einer der Grundpfeiler der Behandlung einer depressiven Störung gilt, kann sie wie alle Therapieansätze auch zu einer Verschlechterung der depressiven Symptomatik führen (Strauß et al., 2012). Insgesamt gibt es aktuell wenige Studien, die sich mit den Nebenwirkungen einer Psychotherapie beschäftigen. Jedoch gelten auf Patientenseite beispielsweise geringe Motivation als auch die Patientenvorstellung, dass die Aufarbeitungen in den Interventionen nicht schmerzhaft sind, als Risiko für eine schädigende Wirkung der Psychotherapie. Auf der Therapeutenseite können dagegen zum Beispiel eine Unterschätzung der Schwere der Symptomatik oder mangelndes Einfühlungsvermögen den Krankheitsverlauf verschlechtern (Mohr, 1995). So gaben 8,5% aller Patienten in einer Onlinebefragung nach abgeschlossener Psychotherapie und diagnostizierter Depression eine Verschlechterung ihrer Partnerschaft an, was zum Beispiel auf Eifersucht des Partners auf die therapeutische Beziehung rückführbar war (Ladwig et al., 2014). Durch die Therapeut-Patienten-Beziehung kann außerdem ein Abhängigkeitsverhältnis geschaffen werden, dass den Patienten in der selbstständigen Lebensführung behindert (Schmoll, 2012). Somit ist das Erkennen negativer Behandlungseffekte eine Herausforderung für den Therapeuten und entscheidend, um einer dauerhaft schädlichen Beeinflussung entgegen zu wirken, sowie die Qualität der Psychotherapie zu verbessern (Linden, 2013).

1.2.5.4 Elektrokonvulsive Therapie (EKT)

Die EKT findet vor allem bei therapieresistenten Depressionen ihren Einsatz und kann insbesondere auch bei psychotischen Symptomen hohe Remissionsraten erzielen (Group, 2003). Dabei befindet sich der Patient in Kurznarkose und unter Muskelrelaxierung, anschließend wird ein zeitlich begrenzter, therapeutisch generalisierter Krampfanfall ausgelöst (Härter and Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, 2015). In Tierexperimenten ergab sich kein Anhalt für organisch nachgewiesene Hirnschäden nach EKT, jedoch konnten postiktale Verwirrheitszustände sowie reversible Amnesien als Nebenwirkungen beobachtet werden (Härter and Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, 2015).

1.2.5.5 Wachtherapie

Die Wachtherapie beruht auf einem partiellen Schlafentzug in der zweiten Nachthälfte respektive einen vollständigen Schlafentzug (Härter and Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, 2015). Sie wird im stationären Setting häufig als Gruppentherapie angeboten und kann mehrfach pro Woche wiederholt werden (Wittmann et al., 2018). Es konnte nachgewiesen werden, dass Schlafentzug zu einer kurzfristigen Beschwerdeverbesserung führt (Leibenluft and Wehr, 1992), jedoch handelt es sich in der Regel um einen nur kurz anhaltenden Effekt, sodass die Wachtherapie vor allem mit anderen Therapiekonzepten kombiniert werden soll, um die Erfolgsaussichten zu steigern (Wirz-Justice and Van den Hoofdakker, 1999). Die Wachtherapie wird daher eher supportiv eingesetzt. Schlafentzug kann zu epileptischen Anfällen oder einer Verstärkung bereits bestehender, psychotischer Symptome führen (Härter and Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, 2015).

1.2.5.6 Lichttherapie

Bei der Lichttherapie erzeugt eine Lichtquelle weißes, fluoreszierendes Licht mit erhöhter Lichtintensität. Der Einsatz von mindestens 2000 Lux als Lichtstärke ist erforderlich. Die Lichttherapie wird tagsüber durchgeführt. Es konnte belegt werden, dass die Lichttherapie 8,5 Stunden nach Beginn der Melatoninsekretion am

wirkungsvollsten ist. Die Melatoninbildung erfolgt nachts, da sie durch Tageslicht gehemmt wird. Daher wird der beste Effekt vormittags erzielt (Wittmann et al., 2018). Es sollte mindestens eine Stunde lang bei geöffneten Augen eine Lichtexposition erfolgen. Sie ist die Methode der Wahl bei Patienten mit saisonaler Depression (Lee and Chan, 1999), wobei nach Absetzen der Lichttherapie eine erhöhte Rückfallrate besteht (Härter and Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, 2015).

1.2.5.7 Körperliches Training

Bei Depressionen wird ein aerobes Ausdauertraining mit adäquater Intensität für mindestens eine halbe Stunde und mindestens fünfmal pro Woche empfohlen (Härter and Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, 2015). Bei kontinuierlicher Aktivität konnte ein verbessertes Outcome nachgewiesen werden (Carek et al., 2011), sodass körperliches Training als ergänzende Therapie empfohlen ist.

1.3 Immunologie

Das Immunsystem des Körpers setzt sich aus der unspezifischen (angeboren) und spezifischen (erworbenen) Abwehr zusammen. Dank dem Immunsystem können Krankheitserreger als körperfremd erkannt und schließlich eliminiert werden. Träger des angeborenen Immunsystems sind unter anderem die Lysozyme, Akute-Phase-Proteine, Interferone oder das Komplementsystem. Zu der zellulären Komponente gehören unter anderem Granulozyten, Makrophagen oder dendritische Killerzellen (Pape et al., 2018). Das spezifische Immunsystem hat eine verzögerte, jedoch spezifische Wirkung und ist entscheidend für die Entwicklung einer Immunität (Behrends, 2017). Dabei sind die B-Zellen Träger der humoralen Immunabwehr und die T-Zellen der zellulären Immunreaktion.

1.3.1 Akute-Phase-Proteine

Bei den Akute-Phase-Proteinen (APP) handelt es sich um Proteine, die bei einer Entzündungsreaktion vermehrt im Blutplasma nachweisbar sind. Die Leber wird durch

Zytokine zur vermehrten Produktion der APP angeregt. Einer der bekanntesten Vertreter ist das C-reaktive Protein (CRP). CRP heftet sich an Oberflächenstrukturen von Bakterien, um sie für das Komplementsystem zu kennzeichnen (Behrends, 2017).

Typischer Weise kommt es zu einer Zunahme oder Abnahme von mindestens 25% der APP-Plasmakonzentration innerhalb der ersten Woche nach dem Beginn einer Entzündungsreaktion oder eines Gewebetraumas. Grundlage einer Akute-Phase-Reaktion (APR) ist eine gestörte Homöostase, die beispielsweise durch Infektionen, physikalische Prozesse wie Wärme oder Strahlung, durch Autoimmunprozesse, Operationen oder Tumorerkrankungen ausgelöst werden können. In Abbildung 3 wird die Plasmakonzentration einzelner Zytokine im zeitlichen Verlauf nach einem Entzündungsreiz dargestellt.

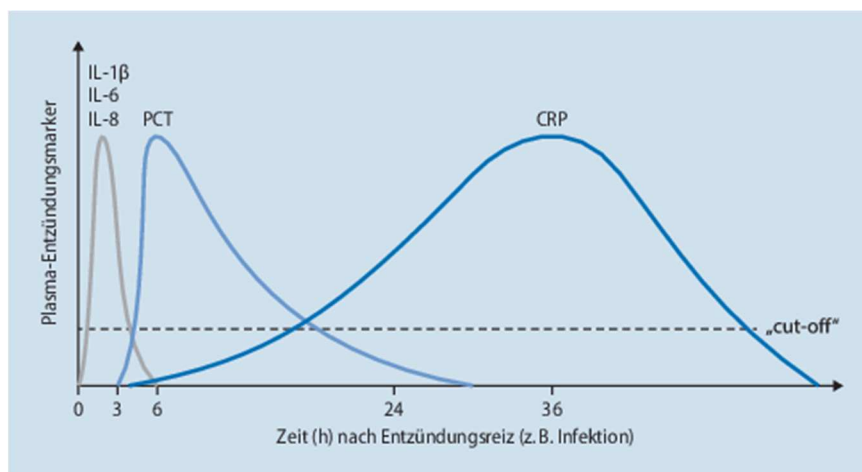


Abbildung 3: Konzentration einzelner APP im Blutplasma in Abhängigkeit vom zeitlichen Verlauf (Niehues, 2017)

Man teilt die APP in positive (Anstieg) und negative (Abfall) Proteine ein, wobei die meisten Proteine zu einer zunehmenden Plasmakonzentration führen. Die Wirkung der einzelnen APP ist unterschiedlich, da sie funktionell auch unterschiedlichen Systemen zugeordnet sind. Grundsätzlich sind sie jedoch entscheidend für die Suppression und Begrenzung entzündlicher Prozesse, da sie als Mediatoren, Proteinaseinhibitoren, Modulatoren und Scavenger dienen (Gressner and Arndt, 2013). In Tabelle 5 werden die bekannten positiven und negativen APP aufgelistet.

Positive APP	Negative APP
<p>Komplemetfaktoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • C3 • C4 • C9 • Faktor B • C1 Inhibitor • C4b Bindungsprotein <p>Gerinnungs- und Fibrinolysefaktoren</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fibrinogen • Plasminogen • Tissue plasminogen Aktivator • Urokinase • Protein S • Plasminogen-Aktivator-inhibitor <p>Antiproteininasen</p> <ul style="list-style-type: none"> • α1-Antitrypsin • α1-Antichymotrypsin • Inter-α-Trypsininhibitor <p>Transportproteine</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ceruloplasmin • Haptoglobin • Hemopexin <p>Entzündungsfaktoren</p> <ul style="list-style-type: none"> • Phospholipase A2 • Lipopolysaccharid-Bindungsprotein • Interleukin-1-Rezeptorantagonist • Granulozyten-colony-stimulating-Faktor <p>Verschiedene Proteine</p> <ul style="list-style-type: none"> • C-Reaktives Protein 	<ul style="list-style-type: none"> • Albumin • Transferrin • Präalbumin • α2-HS-Glykoprotein • α1-Fetoprotein • Thyroxin-Bindungsglobulin • Insulin-like-Growth-Faktor I • Faktor XII

Positive APP	Negative APP
<ul style="list-style-type: none"> • Serum-Amyloid A • α1-saures Glykoprotein • Fibronectin • Angiotensionogen • Hepcidin 	

Tabelle 5 Positive (steigende Konzentration nach Entzündungsreiz) und negative APP (abnehmende Konzentration nach Entzündungsreiz) (Gressner and Arndt, 2013)

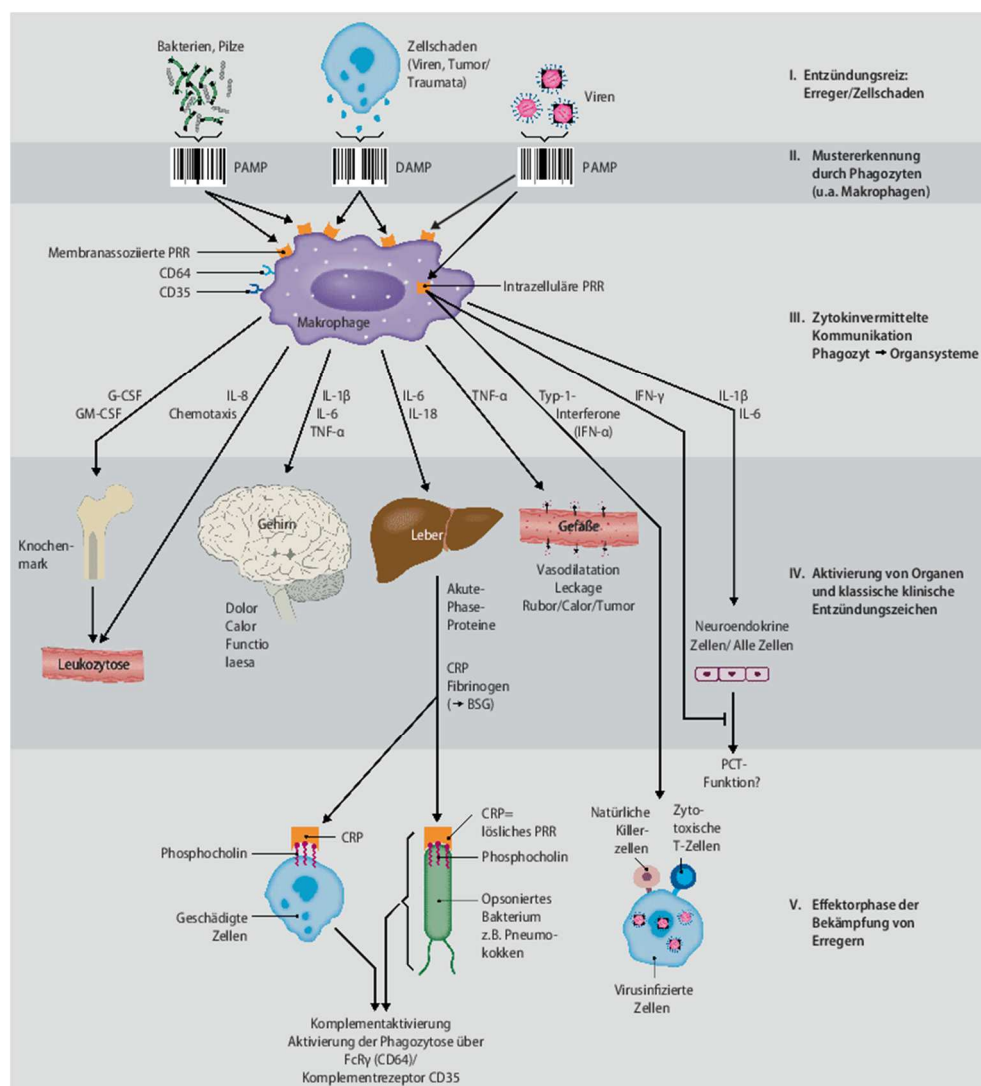


Abbildung 4: Ablauf der Akuten-Phase-Reaktion (Nehues, 2017)

In Abbildung 4 wird die APR bildlich dargestellt. Die APR beginnt mit einem lokalen Entzündungsreiz. Die lokale Entzündung führt zu einer Aktivierung von gewebsständigen Makrophagen. Botenstoffe werden ausgeschüttet, die weitere Zellen des Immunsystems anlocken. Schließlich migrieren neutrophile Granulozyten und Monozyten durch Endothelnischen in den Schädigungsbereich. Sauerstoffradikale, Stickstoffmonoxid und proteolytische Enzyme werden gebildet, die teilweise auch zytotoxisch wirken. Je nach Zielorgan (siehe Abbildung 4) werden unterschiedliche systemische Reaktionen ausgelöst. Beispielsweise führt die APR am Gefäßsystem zu einer Vasodilatation, die sich klinisch als Rötung und Überwärmung präsentiert. Die APP gelangen über die systemische Zirkulation zum Schädigungsherd. Sie hemmen beispielsweise über Proteinaseinhibitoren eine weitere Entzündungsreaktion. Die Konzentration von Glukokortikoiden ist im Rahmen einer entzündlichen Reaktion ebenfalls erhöht. Die Glukokortikoide steigern die stimulierende Wirkung von Interleukin-6 auf die Transkription der APP (Gressner and Arndt, 2013).

1.3.1.1 C-Reaktives Protein

Der bekannteste und klinisch relevanteste Vertreter der APP ist das CRP, da die Plasmakonzentration bei Entzündungsreaktionen bis zum 2000-fachen ansteigen kann. Das CRP wurde erstmalig im Jahr 1930 von den Wissenschaftlern Tillet und Francis im Serum von Patienten mit einer akuten Lobärpneumonie entdeckt. Richtig identifiziert und zugeordnet werden konnte es erst im Jahr 1941. Das CRP ist aus fünf identischen Untereinheiten aufgebaut, die in einen fünfgliedrigen Ring angeordnet sind (siehe Abbildung 5).

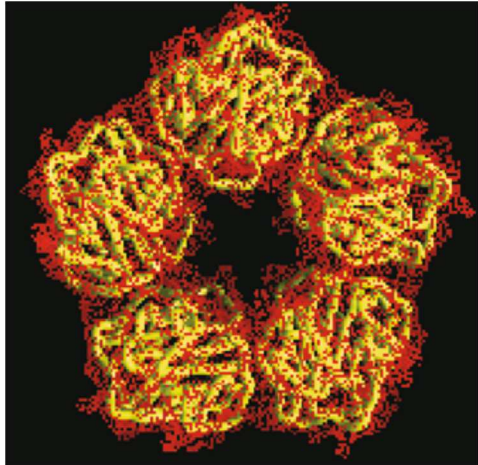


Abbildung 5: Aufbau CRP (Gressner and Arndt, 2013)

Das CRP hat eine elektrophoretische γ -Globulin-Mobilität, sodass etwa 4% der normalen peripheren Blutlymphozyten CRP an ihrer Oberfläche gebunden haben. Durch diese speziellen Bindungseigenschaften kann es beispielsweise mit Bakterien verklumpen, die dann durch Makrophagen erkannt und eliminiert werden können (Gressner and Arndt, 2013)

Das CRP-Gen befindet sich auf dem kurzen Arm von Chromosom 1. CRP wird hauptsächlich in der Leber gebildet. Eine extrahepatische CRP-Synthese wurde zusätzlich in folgenden Geweben/Zellen nachgewiesen: Neuronen, artherosklerotische Plaques, Monozyten und Lymphozyten. Der Mechanismus, der hier zur Syntheseaktivierung führt, ist aktuell noch unklar. Das hier gebildete CRP hat jedoch keinen wesentlichen Einfluss auf den Plasmaspiegel. Die Hauptsynthese von CRP erfolgt in den Hepatozyten. Wobei Interleukin-1 und Interleukin-6 die Synthese stimulieren. CRP hat eine pleiotrope Wirkung. Das bedeutet, es fördert und hemmt Entzündungsreaktionen. CRP fördert beispielsweise die Freisetzung des entzündungshemmenden Interleukin-10. Die entzündungsfördernde Wirkung überwiegt jedoch. CRP aktiviert die Komplementkaskade, die schließlich zur Phagozytose von Bakterien und körpereigenen Zellen führt. Zusätzlich führt CRP zu einer verminderten Bildung von C5 in der Komplementkaskade. Dadurch kann es potentiell gefährliche Entzündungswirkungen im Spätstadium der Kaskade begrenzen und somit einer überschießenden Reaktion entgegenwirken (Black et al., 2004).

CRP-Erhöhung im Serum (mg/L)		
Normal/gering (<10)	Mäßig (10-100)	Stark (>100)
<ul style="list-style-type: none"> • Starke körperliche Belastung • Erkältung • Schwangerschaft • Angina • Asthma • Apoplexie • Zerebrale Krampfanfälle 	<ul style="list-style-type: none"> • Myokardinfarkt • Malignome • Pankreatitis • Bronchitis • Zystitis • Lupus erythematodes • Chronisch entzündliche Darmerkrankungen • Hyperurikämie 	<ul style="list-style-type: none"> • Akute bakterielle Infektion • Größere Traumata • Postoperative systemische Vaskulitis • Floride rheumatoide Arthritis • Sepsis

Tabelle 6 CRP-Erhöhung im Serum in Abhängigkeit der auslösenden Reaktion (Gressner and Arndt, 2013)

1.3.2 Zytokine

Zytokine sind entscheidend für die Verständigung einzelner Komponenten des Immunsystems und somit die Steuerung der Immunreaktion (Behrends, 2017). In der Regel handelt es sich um niedermolekulare, lösliche Glykoproteine. Sie werden durch verschiedene Zellen exprimiert und sezerniert. Über spezifische Rezeptoren beeinflussen sie die Zellfunktion. Die einzelnen Zytokine sind unterschiedlich aufgebaut, meist sind es jedoch Polypeptide mit einer Molmasse zwischen 7 und 60 kD. Die Zytokine haben eine lokale als auch systemische, kurzlebige Mediatorenfunktion hinsichtlich der interzellulären Kommunikation. Sie werden unter anderen in Monozyten, Makrophagen, Lymphozyten, Endothelzellen, Fibroblasten, Hepatozyten, Thymuszellen als auch in der glatten Muskulatur gebildet. Es lassen sich proinflammatorische (zum Beispiel Tumornekrosefaktor- α) als auch antiinflammatorische (zum Beispiel Interlekin-1-Rezeptorantagonist) unterscheiden (Gressner and Arndt, 2013).

Zytokine lassen sich funktionell in folgende Gruppen einteilen (siehe Tabelle 7):

- Interleukine: sind Mediatoren, die im Rahmen des Immunsystems freigesetzt werden. Sie haben eine pleiotrope Wirkung, beispielsweise tragen sie zur Produktion weiterer Zytokine als Mediatoren bei oder dienen der Proliferation von Membranenzymen.
- Interferone: lassen sich in Typ-I- und Typ-II-Interferone einteilen. Die Typ-I-Interferone haben eine antivirale Wirkung, sie werden in virusinfizierten Zellen produziert, um gegenüber homologen und heterologen Viren zu schützen. So aktivieren sie unter anderem NK-Zellen (natürliche Killerzellen). Die Typ-II-Interferone sind immunmodulatorische Zytokine mit antiviraler Aktivität, die für die Immunregulation entscheidend sind. So aktivieren sie unter anderem auch Makrophagen.
- Koloniestimulierende Faktoren: sind Zytokine, die die Differenzierung und Proliferation von Vorläuferzellen in der Hämatopoese steuern.
- Tumornekrosefaktoren: sind Mediatoren, die die Lymphknotenentwicklung regulieren, Apoptose auslösen können, antitumorös wirken und die Immunantwort regulieren.
- Chemokine: sind Zytokine, die auf Monozyten und Granulozyten chemotaktisch wirken, sprich diese Immunzellen anlocken.
- Wachstumsfaktoren: sind Mediatoren, die auf das Wachstum nicht hämatopoetischer Zellen einwirken (Loppnow, 2001).

Typ	Vertreter
Interleukine (IL)	IL -1 bis 30, IL-IRA
Interferone (IFN)	IFN- α , - β , - γ
Kolonie-stimulierende Faktoren (CSF)	M-CSF, GM-CSF, G-CSF, SCF, Erythropoetin, Thrombopoetin
Tumornekrosefaktor (TNF)	TNF- α , - β , Lymphotoxin- β
Chemokine	Ca. 40 Einzelchemokine, GRO, MCP, MIP, Rantes
Transformierende Wachstumsfaktoren (TGF)	TGF- β , Activine, bone morphogenetic proteins

Tabelle 7 Einteilung der Zytokine (Gressner and Arndt, 2013)

In dieser Studie konzentrierten wir uns auf folgende Zytokine: Tumornekrosefaktor- α (TNF- α), Interleukin-6 (IL-6) und der Makrophagen migrationsinhibierender Faktor (MIF).

Zytokin	Funktion
TNF- α	Entzündung, Zytolyse, Aktivierung von Makrophagen, pro-inflammatorisch, Induktion von Apoptose; Lymphozytenreifung, Aktivierung von Endothelzellen
IL-6	Proinflammatorisch, pyrogen, Synthese von Akute-Phase-Proteinen, Aktivierung von Lymphozyten
MIF	Hemmung ungerichtete Migration von Makrophagen (Mischke, 2000)

Tabelle 8 Ausgewählte Zytokinfunktionen (Behrends, 2017)

1.3.2.1 Interleukin-6 (IL-6)

Interleukine sind entscheidend für die interzelluläre Signalübertragung. Sie nehmen Einfluss auf die Homöostase, die Differenzierung sowie die Aktivität verschiedener immunmodulierender Zellarten. Neben der Regulierung der eigenen Produktion beeinflussen sie selbst ihren Wirkungseffekt durch die Festlegung der Anzahl und Dichte ihrer Rezeptoren auf der Zelloberfläche. Ihre Wirkung erfolgt durch die Bindung an die entsprechenden Rezeptoren. Interleukin-6 wird in zahlreichen Zelltypen wie beispielsweise Monozyten, Fibroblasten, Mastzellen, Astrozyten, Tumorzellen und Lymphozyten gebildet. IL-6 ist ein Polypeptid, das aus 184 Aminosäuren besteht mit einer Molmasse zwischen 21 und 28 kD. Das Gen befindet sich auf Chromosom 7p21-p14 (Gressner and Arndt, 2013). Molekular ist IL-6 ein vierhelikales Zytokin mit Up-Up-Down-Down-Topologie (Rose-John, 2018), wie in Abbildung 6 dargestellt.

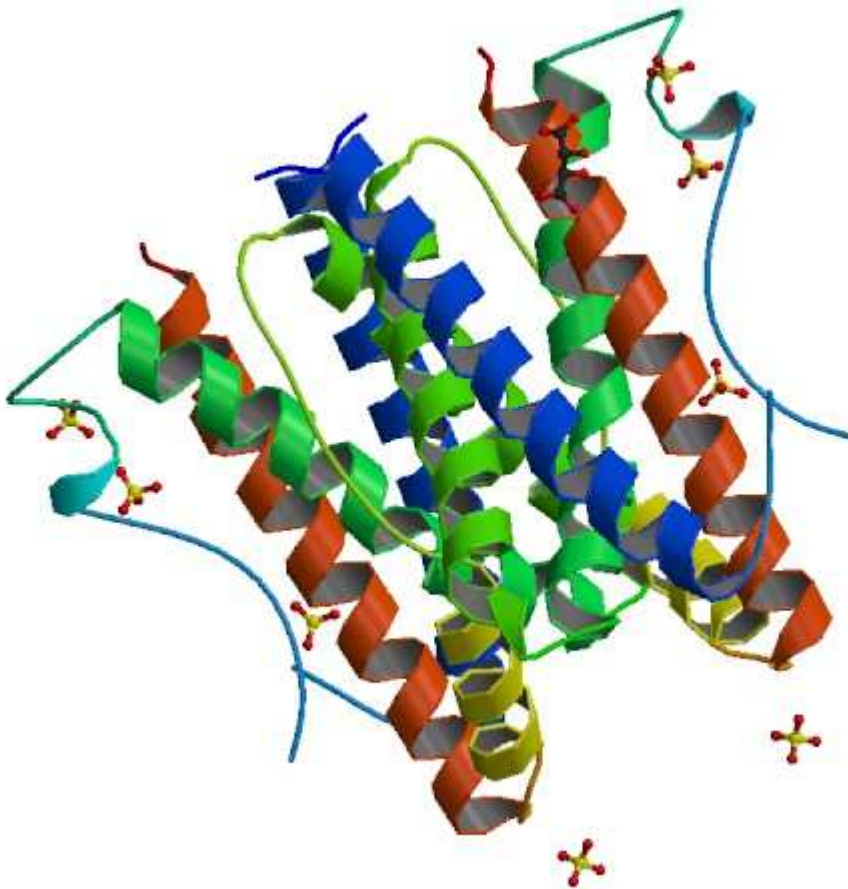


Abbildung 6: molekularer Aufbau Interleukin-6 (Somers et al., 1997)

IL-6 hat ein breites Wirkungsspektrum. Dazu gehören unter anderem die Einleitung der Akuten-Phase-Reaktion, die Differenzierung von B-Lymphozyten und die Aktivierung von T-Zellen. Klinische Relevanz kommt dem IL-6 daher zu, da der Plasmaspiegel zu Beginn der Akuten-Phase-Reaktion höhere Konzentrationen annimmt im Vergleich zum CRP und somit schon frühzeitig auf eine septische Reaktion im Körper hindeuten kann (Gressner and Arndt, 2013). In folgenden Körpersekreten lassen sich im Rahmen entzündlicher Reaktionen erhöhte IL-6-Konzentrationen nachweisen:

Plasma	Akute-Phase-Reaktion Meningokokkensepsis Neonatale Sepsis
---------------	---

	Rheumatoide Arthritis Kardiales Myxom Graft-vs-Host-Reaktion Hypernephrom Fulminant multiples Myelom Plasmazellenleukämie
Urin	Graft-vs-Host-Reaktion
Liquor	Herpes-Enzephalitis Meningitis Multiple Sklerose
Synovialflüssigkeit	Entzündliche Arthritis
Amnionflüssigkeit, Nabelschnurblut	Inrauterine Infektionen

Tabelle 9 Erkrankungen mit IL-6-Erhöhen in den jeweiligen Körpersekreten (Gressner and Arndt, 2013)

1.3.2.2 Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- α)

TNF- α wird vorwiegend in stimulierten Makrophagen aber auch in Monozyten, Lymphozyten, Granulozyten oder glatten Muskelzellen gebildet. Stimulierend auf die Produktion wirken Endotoxine oder Lipopolysaccharide. Einen inhibitorischen Effekt haben dagegen Dexamethason, IL-6 oder Prostaglandin E2. Die funktionell aktive Form von TNF- α hat eine membranverankerte Proform mit einer Molmasse von 26 bis 27 kD (Gressner and Arndt, 2013). Durch Metalloproteinasen erfolgte die Aufspaltung in die monomere Form (Eigler et al., 2001). Molekular ist TNF- α ein glockenförmiges Homotrimer, wie in Abbildung 7 dargestellt.

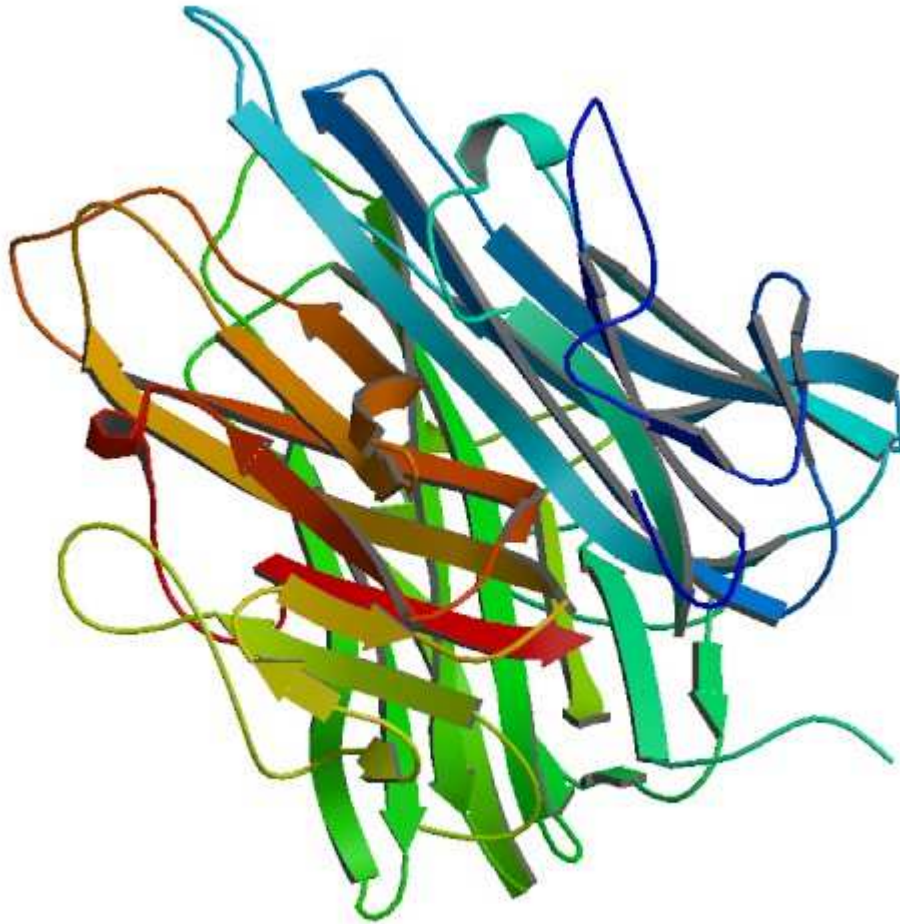


Abbildung 7: molekularer Aufbau von TNF-alpha (Eck and Sprang, 1989)

TNF- α hat eine ausgeprägte proinflammatorische, proapoptotische und immunmodulierende Wirkung und ist somit ein entscheidender Mediator systemisch inflammatorischer Reaktionen. Erhöhte Konzentrationen finden sich dementsprechend bei Autoimmunprozessen, Organabstoßungsreaktionen sowie im Rahmen eines septischen Schocks (Gressner and Arndt, 2013). In nachfolgender Tabelle werden Entzündungsreaktionen dargestellt, bei denen sich entweder hohe oder niedrige TNF- α -Konzentrationen zeigen. Je akuter eine Entzündungsreaktion abläuft, desto höher sind die Konzentrationen. Aber auch in chronischen Prozessen erfolgt eine TNF- α -Freisetzung. Hier sind jedoch niedrigere Konzentrationen nachweisbar.

Akute Entzündungsreaktionen mit hoher TNF-α-Konzentration	Chronische Entzündungsreaktionen mit geringer TNF-α-Konzentration
<ul style="list-style-type: none"> • Schock, Gewebeschädigung • Freisetzung kataboler Hormone • Vaskuläres „leakage“ Syndrom • Akutes respiratorisches Atemnotssyndrom • Gastrointestinale Nekrose • Akute renale Tubulusnekrose • Adrenale Blutung • Reduzierte Muskelfibrillenpotentiale • Disseminierte intravaskuläre Coagulation • Fieber 	<ul style="list-style-type: none"> • Gewichtsverlust • Proteinkatabolismus • Lipidabbau • Hepatosplenomegalie • Subendokardiale Entzündung • Insulinresistenz • Erhöhte Tumormetastasierung • Akute-Phase-Protein-Freisetzung • Endothelzellaktivierung

Tabelle 10 TNF- α -Konzentrationen in Abhängigkeit der entsprechenden Entzündungsreaktion (Gressner and Arndt, 2013)

1.3.2.3 Macrophage Migration Inhibitory Factor (MIF)

MIF wird hauptsächlich von Makrophagen synthetisiert. Stimulierend auf die Sekretion wirken unter anderem Lipopolysaccharide und TNF- α . Nachdem MIF im Gewebe freigesetzt wird, wirkt es klassischer Weise proinflammatorisch und aktiviert unter anderem T-Zellen (Calandra and Roger, 2003). Zusätzlich wirkt MIF der immunsuppressiven Wirkung von Glukokortikoiden entgegen. Erhöhte MIF-Konzentrationen finden sich beispielsweise im Rahmen einer Sepsis, Glomerulonephritis oder einer rheumatoiden Arthritis (Baugh and Bucala, 2002). MIF ist auf dem Chromosom 22 lokalisiert und ist als Homotrimer aufgebaut (Calandra and Roger, 2003), wie in Abbildung 8 dargestellt.

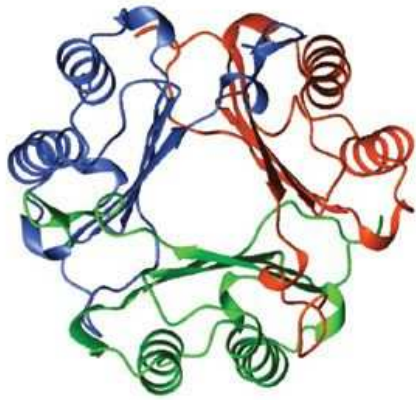


Abbildung 8: molekularer Aufbau MIF (Calandra and Roger, 2003)

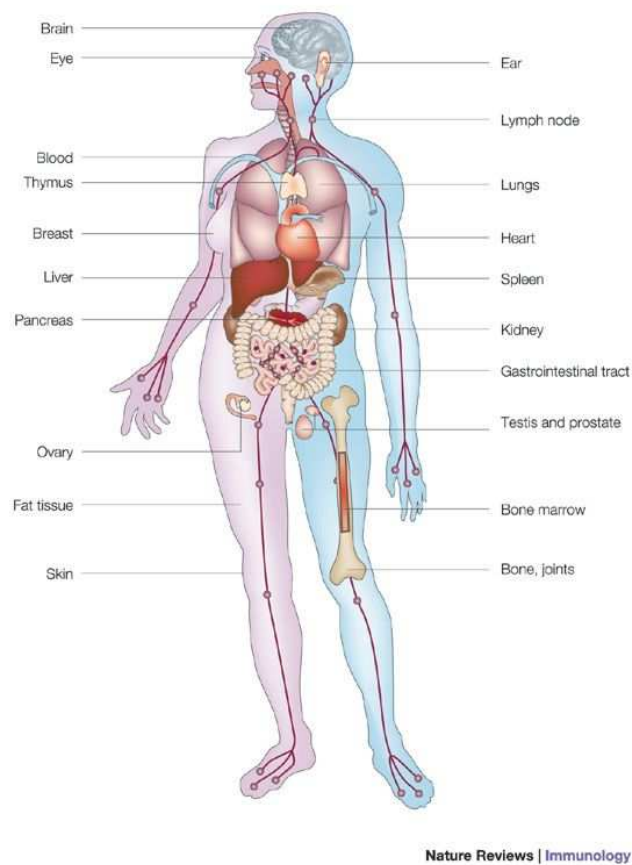


Abbildung 9: Lokalisation der MIF-Expression im menschlichen Körper (Calandra and Roger, 2003)

2 Zielsetzung

Die Pathogenese der Depression ist noch nicht geklärt. Es wird am ehesten von einem multimodalen Modell ausgegangen. Die Immunologie tritt immer mehr in den Fokus, da sich bei Patienten mit diagnostizierter Depression erhöhte Zytokinspiegel nachweisen lassen. In dieser Studie soll der Einfluss der Psychotherapie auf die Zytokinspiegel untersucht werden. Dafür wurden insgesamt 65 Patienten eingeschlossen und regelmäßig visitiert. Der Therapieerfolg wurde durch Fragebögen, die die klinische Symptomatik einschätzen, bewertet, parallel dazu erfolgten Blutabnahmen, die zur Bestimmung des Akute-Phase-Proteins CRP sowie der Zytokine Interleukin-6, TNF- α und MIF herangezogen wurden. In der ersten Visite erfolgten eine Anamneseerhebung sowie ein Screening auf andere Komorbiditäten, Psychopharmaka oder entzündungsmodulierende Medikamente, die als Ausschlusskriterium für die Studie galten. Die Patienten wurden in einem stationären oder teilstationären Rahmen mittels Psychotherapie behandelt.

Ziele der Studie waren, zum einen den Therapieerfolg der Psychotherapie hinsichtlich der gebesserten klinischen Symptomatik nachzuweisen, zum anderen eine abnehmende Entzündungsreaktion zu belegen. Dies könnte den Einfluss der Psychotherapie als alleiniges therapeutisches Tool stärken. Zusätzlich könnten Zytokine langfristig als Biomarker herangezogen werden und helfen ein Therapieansprechen zu belegen. Ebenso würde dies neue Therapieansätze, die sich auf eine Entzündungshemmung spezialisieren, bekräftigen.

3 Material und Methoden

3.1 Studienkollektiv

Koordinator der Studie war die Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Ludwig – Maximilians – Universität München unter Leitung von Herrn Professor Norbert Müller. Die Studie wurde von der Ethikkommission beurteilt. Die Rekrutierung der Patienten erfolgte in einem Zeitraum von 22 Monaten, Beginn war der 19.10.2011. Die Studie umfasste vier Visiten, wobei eine Teilnahme an den ersten zwei Visiten Voraussetzung war, um in die Auswertung einzufließen. Insgesamt konnten 96 Patienten rekrutiert werden. Davon sind 31 Patienten nach der Baseline–Visite wieder aus der Studie ausgeschieden, sodass insgesamt 65 Patienten eingeschlossen wurden. 13 der initial rekrutierten Patienten nahmen an Visite 3 teil, nur 6 weiterhin auch an Visite 4 (siehe Abbildung 10).

Häufige Ursachen dafür waren:

- nachlassende Teilnahmebereitschaft
- vorzeitiger Therapieabbruch
- räumliche Distanz
- Beginn einer Psychopharmakotherapie.

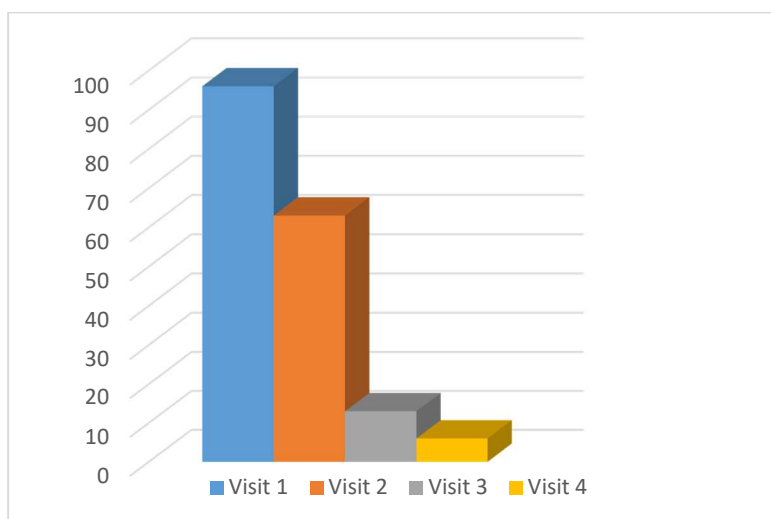


Abbildung 10 Teilnehmerzahl Patienten in Visite 1 bis 4

Bei den insgesamt 65 eingeschlossenen Studienteilnehmern waren 38 Frauen sowie 27 Männer vertreten. Das Alter der Patienten lag zwischen dem 20. und 63. Lebensjahr. Dabei befand sich der Altersgipfel aller Studienteilnehmer um das 50. Lebensjahr.

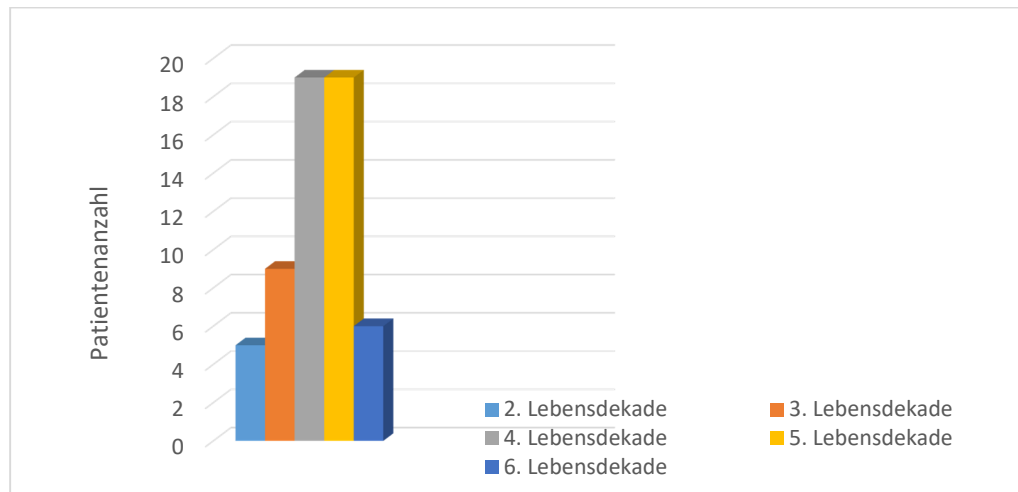


Abbildung 11 Altersverteilung der Studienteilnehmer

Die Rekrutierung der Patienten erfolgte in drei Kliniken. 65 % der Patienten stammen aus der Psychosomatischen Klinik Windach, weitere 23 % aus der Psychosomatischen Klinik Roseneck und die verbleibenden 11 % aus der Psychosomatischen Tagklinik Westend in München.

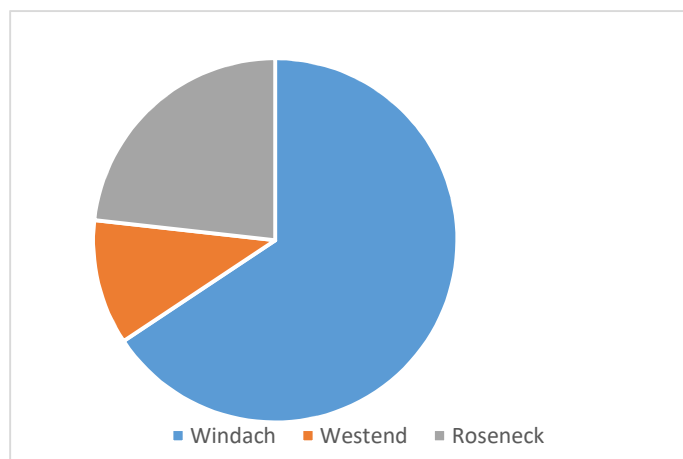


Abbildung 12 Patientenverteilung nach Zentrum

Um Patienten in die Studie einzuschließen, wurde ihre Eignung zunächst anhand der Aufnahmebögen der jeweiligen Klinik geprüft. Waren die entsprechenden Voraussetzungen erfüllt, wurden sowohl die Patienten als auch die behandelnden Therapeuten über die Studie aufgeklärt. Falls die Patienten zur Studienteilnahme einwilligten, konnten mit Hilfe eines Screeningbogens die entscheidenden Ein- und Ausschlusskriterien geprüft werden, um die endgültige Eignung festzustellen. Folgende Kriterien mussten erfüllt sein, respektive ausgeschlossen werden:

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
ICD-10-Kriterien einer leicht bis mittelgradig depressiven Episode unipolar (F.32.0 bis F32.1), als auch bipolar (F31.3)	Schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen (F32.2), Alkoholabhängigkeit (F10.2), schädlichem Gebrauch von psychotropen Substanzen (F1x.1), schizoaffektive Störung (F25), Schizophrenie (F20), Zwangsstörung (F42), Essstörung (F50), Posttraumatische Belastungsstörung (F43.1) oder emotional instabile Persönlichkeitsstörung (F60.3)
Beck Depression Inventar Werte 10 bis 30; oder Werte > 30 bei Patienten mit schwerer depressiver Episode und gleichzeitiger Medikationsverweigerung	Systemische oder lokale Immunerkrankung innerhalb der letzten 4 Wochen
Psychotherapeutische Behandlungsverfahren ohne Verwendung von Psychopharmaka	Aktuell nicht ausreichend eingestellte, metabolische Erkrankung
Indizierter Abbruch der Antidepressiva Therapie mit einem wash-out von 2 Wochen	Neurologische Vorerkrankungen
Männer und Frauen zwischen dem 18. und 65. Lebensjahr	Adipositas (BMI > 30 kg/m ²)

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Freiwillige Patienteneinwilligung	Das Immunsystem beeinflussende Medikation
	Akut erhöhtes Suizidrisiko
	Psychopharmakologische Medikation außer Benzodiazepine
	Schwangere oder stillende Frauen sowie ein Abort innerhalb der letzten sechs Monate
	Körperliches Trauma innerhalb der letzten 4 Wochen
	Beck Depression Inventar > 30

Tabelle 11 Ein- und Anschlusskriterien für die Studienteilnahme

Eine Teilnahme der Patienten an der Studie wurde in der Krankenakte notiert. Die Studie setzte sich aus vier Visiten zusammen, die über sechs Monate verteilt stattfanden. Das erste Treffen erfolgte zu Beginn der Therapie. Hier wurden demographische Daten, die medizinische Vorgeschichte, vorangegangene depressive Episoden sowie psychotherapeutische und psychiatrische Behandlungsverfahren erfasst. Als Screeningbogen wurde der Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I., siehe 3.2.1) einmalig in der Baseline-Visite verwendet. Zur Beurteilung des Schweregrades der Depression wurden die Fremdbeurteilungsbögen Hamilton Depression Scale 17 (HAMD 17, siehe 3.2.2) und die Montgomery – Asberg Depression Scale (MADRS, siehe 3.2.3) herangezogen. Zur weiteren Beurteilung der Depression erhielt der Patient als Selbstbeurteilungsbögen den Beck Depression Inventar (BDI, siehe 3.2.4), den Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI, siehe 3.2.7), die Perceived Stress Scale (PSS, siehe 3.2.6) und den Childhood Trauma Questionnaire (CTQ, siehe 3.2.5), der nur einmalig ausgefüllt werden musste. Die zweite Visite fand am Ende der entsprechenden Therapie statt. Jeweils im Zwei-Monats-Takt erfolgten Visite drei und vier. Dieser longitudinale Studienverlauf ermöglichte die klinische Situation des Patienten in Abhängigkeit seiner Therapie einzuschätzen.

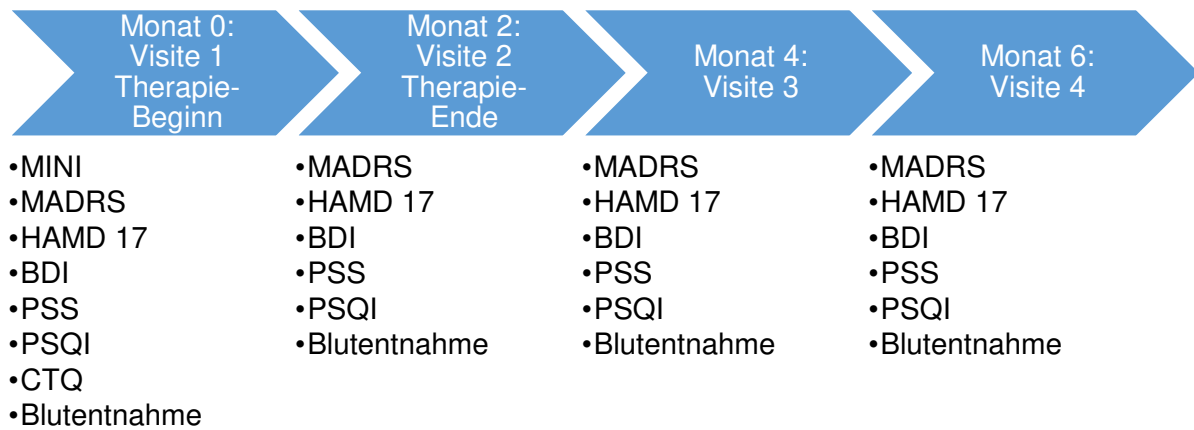


Abbildung 13 Studiendesign mit zeitlichem Verlauf

Jede Visite beinhaltete zusätzlich eine Blutentnahme, so dass Veränderungen der Immunparameter im zeitlichen Verlauf erfasst werden konnten. Folgende Werte wurden untersucht:

- Serumspiegel von IL-6, MIF, CRP und TNF – α
- Serumspiegel von Tryptophan, 5-HIAA, Kynureinsäure, 3-OHK, 3-HAA, QUINA, PICA
- Serumspiegel von Kortisol

Die Auswertung der Zytokine ist zentrales Thema dieser Doktorarbeit. Die anderen aufgelisteten Parameter werden in separaten Dokorthesen bearbeitet.

3.2 Hilfsinstrumente zur Diagnosesicherung und Schweregradeinteilung

Die Diagnosestellung erfolgte durch den behandelnden Therapeuten. Zur Charakterisierung des Schweregrades der Erkrankung und Erfassung weiterer Komorbiditäten wurden folgende Fragebögen eingesetzt:

3.2.1 Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.)

Das M.I.N.I. ist ein kurzes, strukturiertes diagnostisches Interview, das zur Beurteilung psychiatrischer Krankheitsbilder eingesetzt werden kann. Es lehnt sich an die Kriterien des DSM-IV und ICD-10 an, in dem das Vorliegen oder Fehlen störungsspezifischer Symptome abgefragt wird. In der Regel dauert das Interview etwa 20 Minuten. Der Patient wird aufgefordert, die Fragen mit ja oder nein zu beantworten. Er hat eine hohe Reabilität und wird international verwendet. Das M.I.N.I. setzt sich aus 17 Modulen zusammen, die folgende Krankheitsbilder abfragen:

- A) Episode einer Major Depression (optional: Depression mit melancholischen Anteil)
- B) Dysthymie
- C) Suizidalität
- D) Manische Episode
- E) Panikstörung
- F) Agoraphobie
- G) Soziale Phobie
- H) Zwangsstörung
- I) Posttraumatische Belastungsstörung (optional)
- J) Alkoholabhängigkeit/ -missbrauch
- K) Drogenabhängigkeit/ -missbrauch
- L) Psychotische Störung
- M) Anorexia nervosa
- N) Bulimia nervosa
- O) Generalisierte Angststörung
- P) Antisoziale Persönlichkeitsstörung (optional)

Drei der 17 Module liegen optional vor, die für die Studie nicht berücksichtigt wurden.

3.2.2 Hamilton-Depressionsskala (HAMD 17)

Die HAMD 17 ist einer der weltweit am häufigsten eingesetzten Fremdbeurteilungsbögen, der zur Einschätzung des Schweregrades einer

Depression, sowie Beurteilung des klinischen Verlaufs herangezogen wird. Diese Skala stammt aus dem Jahr 1960 und wurde von dem Psychiater Max Hamilton entwickelt. In der Studie wurde die Fassung mit 17 Items verwendet. Die Fragen beziehen sich auf den Zustand des Patienten in der vergangenen Woche. Unter anderem werden folgende Bereiche abgefragt:

- Depressive Stimmung
- Schuldgefühle
- Suizidalität
- Einschlafstörungen
- Erregungszustände

Die Fragen können je nach Ausprägung der Symptomatik zwischen null bis maximal vier bewertet werden. Null bedeutet, es liegt keine klinische Symptomatik vor, je höher die Punktzahl desto ausgeprägter das klinische Bild. In der HAMD 17 kann eine maximale Punktzahl von 66 erreicht werden. Ein Ergebnis zwischen null bis acht wird als nicht pathologisch gewertet. Werte von neun bis 16 weisen auf eine leichte, depressive Symptomatik hin. Eine Punktzahl zwischen 17 bis 24 kann als mittelschwer depressiv bewertet werden. Werte über 25 sprechen für eine schwere Depression. Die HAMD 17 dient vor allem der Beurteilung des Verlaufs der depressiven Symptomatik.

3.2.3 Montgomery-Asberg-Depressionsskala (MADRS)

Die MADRS ist ein Fremdbeurteilungsbogen. Er wurde 1979 durch eine schwedische Forschungsgruppe entwickelt und setzt sich aus 10 Items zusammen, die folgende Symptomkomplexe abarbeiten:

- Sichtbare Traurigkeit
- Berichtete Traurigkeit
- Innere Spannung
- Schlaflosigkeit
- Appetitverlust
- Konzentrationsstörungen
- Untätigkeit
- Gefühllosigkeit

- Pessimistische Gedanken
- Selbstmordgedanken

Der Interviewer kann anhand des Auftretens und der Aussagen des Patienten zwischen null bis sechs Punkte vergeben. Insgesamt können 60 Punkte erreicht werden. Je höher die Punktzahl, desto ausgeprägter ist das klinische Bild. Ein Ergebnis zwischen null bis sechs spricht dafür, dass keine depressive Symptomatik vorliegt. Ein Wert zwischen sieben bis 19 deutet auf eine leichte, zwischen 20 bis 34 auf eine mittelgradige und Werte über 34 auf eine schwere depressive Symptomatik hin.

3.2.4 Beck Depression Inventar (BDI)

Das BDI ist ein Selbstbeurteilungsbogen zur Einschätzung des Schweregrades einer depressiven Symptomatik. Der BDI ist Bestandteil jeder Visite im Rahmen der Studie. Der Fragebogen erfasst retrospektiv das Befinden des Patienten in der vergangenen Woche. Er gilt als die weltweit am häufigsten genutzte Selfrating – Skala und wurde von A.T. Beck 1987 entwickelt. Im BDI werden die häufigsten depressiven Symptome in 21 Items abgearbeitet. Dazu zählen unter anderem:

- traurige Stimmung
- Selbstmordimpulse
- Schlafstörungen
- Ermüdbarkeit
- Appetitverlust
- Libidoverlust

In den 21 Kategorien gibt es jeweils vier Antwortmöglichkeiten, die mit einer Punktzahl zwischen null bis drei bewertet werden, sodass eine Gesamtpunktzahl zwischen null und 63 erzielt werden kann. In der Auswertung lässt sich anhand des Summenwertes der Schweregrad der Depression klassifizieren:

- 0 bis 8 Punkte: keine Depression
- 9 bis 13 Punkte: minimale depressive Symptomatik
- 14 bis 19 Punkte: milde depressive Symptomatik
- 20 bis 28 Punkte: moderate depressive Symptomatik
- 29 bis 63 Punkte: schwere depressive Symptomatik

3.2.5 Childhood Trauma Questionnaire (CTQ)

Der CTQ dient der Selbstbeurteilung durch den Patienten. Dabei handelt es sich um einen Fragebogen, der retrospektiv Erlebnisse von Missbrauch und Vernachlässigung im Kindes- und Jugendalter untersucht. Er kann bei Jugendlichen und Erwachsenen ab einem Alter von zwölf Jahren genutzt werden. Die Konstruktion des Fragebogens geht auf Literaturrecherchen von D.P. Bernstein und L. Fink zurück. Der CTQ kann neben der Diagnostik im Rahmen von Depressionserkrankungen auch bei Posttraumatischen Belastungsstörungen, Essstörungen, Suchterkrankungen und Persönlichkeitsstörungen eingesetzt werden.

Der CTQ beinhaltet 2 Hauptskalen, die nochmals in Subskalen unterteilt werden:

- Missbrauch (sexuell, physisch und emotional)
- Vernachlässigung(emotional und physisch)

Eine Subskala setzt sich dabei aus 5 Items zusammen. Diese Items spiegeln das Auftreten traumatischer Erfahrungen auf einer fünfstufigen Likertskala wider. Dabei ist der Wert „eins“ gleichzusetzen mit „überhaupt nicht“ sowie „fünf“ mit „sehr häufig“. Somit kann in jeder Subskala ein Gesamtwert zwischen fünf bis 25 Punkten erzielt werden. Zusätzlich enthält der CTQ eine weitere Skala, die drei Items umfasst und Bagatellisierung respektive Verleugnung kindlicher Missbrauchserlebnisse beurteilt. Der CTQ wird für die Studie nur in der ersten Visite genutzt.

Die Auswertung sieht, wie folgt, aus:

	unauffällig	Leicht bis mittel	Mittel bis schwer	Schwer bis extrem schwer
Emotionaler Missbrauch	Bis 8	9 bis 12	13 bis 16	Ab 17
Körperlicher Missbrauch	Bis 7	8 bis 9	10 bis 12	Ab 13
Sexueller Missbrauch	Bis 5	6 bis 7	8 bis 12	Ab 13
Emotionale Vernachlässigung	Bis 9	10 bis 14	15 bis 17	Ab 18

	unauffällig	Leicht bis mittel	Mittel bis schwer	Schwer bis extrem schwer
Körperliche Vernachlässigung	Bis 7	8 bis 9	10 bis 12	Ab 13

Tabelle 12 Bewertungssystem CTQ

3.2.6 Perceived Stress Scala (PSS)

Die PSS ist ein Selbstbeurteilungsinstrument, welches 1983 von Cohen et al. entwickelt wurde und zur Abschätzung des subjektiv wahrgenommenen Stresses dient. Sie bezieht sich auf den vergangenen Monat und setzt sich aus 14 Items zusammen. Alle Fragen können jeweils auf einer Skala von null bis fünf beantwortet werden, wobei der Wert null mit „nie“ und die fünf mit „sehr häufig“ gleichzusetzen ist. Dabei kann eine Punktzahl zwischen null bis 40 erzielt werden. Die PSS gilt nicht als diagnostisches Instrument, daher existieren auch keine Cut-off-Werte. Es gilt aber, je höher die erzielte Punktzahl, desto mehr Stress empfindet der Patient. Die PSS wird in allen vier Visiten genutzt.

3.2.7 Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)

Der PSQI ist ein Selbstbeurteilungsfragebogen zur Beurteilung der Schlafqualität innerhalb der letzten vier Wochen. Er erfasst retrospektiv das durchschnittliche Auftreten schlafstörender Ereignisse, die subjektive Schlafqualität, Schlafzeiten, Einschlaf latenz, Schlafdauer, Tagesmüdigkeit sowie die Einnahme von Schlafmedikation. Der Fragebogen selbst setzt sich aus 19 Items zur Selbst- und fünf Fragen zur Fremdbeurteilung zusammen. Die Fremdbeurteilung erfolgt durch den Partner oder einen Mitbewohner. Die Fremdbeurteilung hat keine Relevanz für die quantitative Auswertung ebenso die 19. Frage bezüglich des Partners/Mitbewohners. Somit ergeben sich 18 Items, die sieben inhaltliche Bereiche abdecken, wie beispielsweise:

- subjektive Schlafqualität (1 Item)
- Schlaflatenz (2 Items)
- Schlafdauer (1 Item)

- Schlaffeffizienz (Errechnung aus 3 Items)

In jedem Bereich kann eine Punktzahl zwischen null bis drei erzielt werden, so dass der Gesamtwert zwischen null bis 21 schwanken kann. Eine hohe Punktzahl deutet auf eine reduzierte Schlafqualität hin. Empirisch dient der Cut-off-Wert von 5 zur Unterscheidung zwischen „gutem“ und „schlechtem“ Schlaf. Da sich der PSQI auf einen zeitlichen Rahmen von einem Monat bezieht, ist er gut als Verlaufskontrolle geeignet und somit Bestandteil aller vier Visiten.

3.3 Studienzentren

Die Patienten wurden in drei psychosomatischen Kliniken rekrutiert, wobei die Mehrzahl der Patienten stationär behandelt wurde.

3.3.1 Psychosomatische Tagesklinik Westend

Die Tagesklinik Westend ist Teil der psychosomatischen Klinik Windach. Sie wurde 2007 eröffnet als teilstationäres Behandlungskonzept im Ballungsraum München unter der ärztlichen Leitung von Michael Beckenbauer und dem Geschäftsführer Diplom Betriebswirt Tono Suiter. Aktuell umfasst sie 40 tagesklinische Plätze. Jährlich werden etwa 400 Patienten therapiert. Ein Aufenthalt umfasst etwa 6 Wochen an Werktagen von Montag bis Freitag jeweils vom Morgen bis zum Nachmittag. Die Behandlungsschwerpunkte sind Depressions-, Zwangs-, Angst- und Interaktionsstörungen sowie psychische Probleme im Übergang ins Erwachsenenalter. Das Therapiekonzept umfasst Gruppen-, Kunst-, Physio-, Sport-, Entspannungs-, Achtsamkeits- und medikamentöse Therapie sowie Expositionstraining, Flooding, Sozialberatung und Paar- sowie Familiengespräche.

3.3.2 Schön Klinik Roseneck

Die Schön Klinik Roseneck wurde 1985 unter Privatdozent Dr. med. Manfred Fichter als ärztlicher Leiter eröffnet. Dabei handelte es sich um die erste auf Essstörung spezialisierte Klinik deutschlandweit. Sie umfasst aktuell 270 Betten und steht unter

der ärztlichen Leitung von Prof. Dr. med. Ulrich Vorderholzer sowie dem Geschäftsführer Sven Schönfeld. Die Behandlungsschwerpunkte sind Depressionen, Essstörungen, Angst- und Zwangserkrankungen sowie Tinnitus und psychische Erkrankungen bei Jugendlichen. Das Therapiekonzept umfasst Einzel-, Entspannungs-, Gruppen-, Kunst-, Musik- und Verhaltenstherapie.

3.3.3 Psychosomatische Klinik Windach

Die psychosomatische Klinik Windach wurde 1976 unter der ärztlichen Leitung von Dr. Dieter Schwarz sowie dem Geschäftsführer Dr. Heinrich Suiter eröffnet. Es handelte sich dabei um die erste verhaltenstherapeutisch orientierte, psychosomatische Klinik im deutschsprachigen Raum. Aktuell verfügt das Klinikum Windach über 177 stationäre Betten und steht unter der ärztlichen Leitung von Dr. med. Götz Berberich sowie dem Geschäftsführer Tono Suiter. Die Behandlungsschwerpunkte sind Depression-, Angst- sowie Persönlichkeitsstörung, Schmerz- und Zwangserkrankung sowie Posttraumatische Belastungsstörung. Das Therapiekonzept umfasst Einzel-, Gruppen-, Sozial-, Körperpsyche-, Ernährungs-, Sport-, Gestaltungs- und Cotherapien, die im Anschluss in Zusammenhang mit den in der Studie einbezogenen Therapiemaßnahmen ausführlich vorgestellt werden.

3.4 Therapieformen

In allen Zentren wurden ähnliche Therapiekonzepte verwendet, die an die jeweiligen Patienten individuell angepasst wurden.

Insgesamt ist eine Einteilung in folgende, im Rahmen der Studie angewendete Therapieformen möglich:

- Psychotherapie
- Entspannungs- und Suggestionsverfahren
- Psychosoziale Maßnahmen

3.4.1 Gesprächstherapie

3.4.1.1 Einzelpsychotherapie

In der Einzelpsychotherapie erfolgt die Aufarbeitung individueller, persönlicher Probleme und Konflikte. Der Patient wird mit seiner eigenen Lebensgeschichte konfrontiert. Aktuelle Problem- und Schicksalssituationen sollen im Zuge dessen verstanden und aufgearbeitet werden.

3.4.1.2 Systemische Therapie

Die systemischen Therapien umfassen die Partner-, Familien- und Gruppentherapie. In diesen Therapiekonzepten steht vor allem die Bewusstmachung und Aufarbeitung von Beziehungsstörungen im Vordergrund. Insbesondere unter der Vorstellung, dass eine Störung oder Krankheit durch die Verhaltensweise nahe stehender Personen mitbeeinflusst wird. In der Gruppentherapie begünstigt ein „Gruppengefühl“ die Problemverarbeitung. Der Patient fühlt sich nicht als Außenseiter, sondern erlebt Mitmenschen mit ähnlichen Schwächen und Konflikten. Unter der Supervision des Therapeuten lässt sich hier ein modellhaftes Abbild der eigenen Rollen mit den behafteten Problemen und Ängsten in der Gesellschaft nachempfinden.

3.4.2 Entspannungs- und Suggestionsverfahren

In allen Zentren waren Verfahren wie autogenes Training, Biofeedback oder die progressive Muskelrelaxation vertreten. Bei der progressiven Muskelrelaxation spannt und entspannt der Patient verschiedene Muskelgruppen. Hierbei soll sich die Entspannung einer Muskelgruppe auf andere ausdehnen bis zur vollständigen Entspannung des gesamten Körpers. Beim autogenen Training handelt es sich um ein Verfahren, in dem es durch erlernte Übungen zu einer Umschaltung vegetativer Funktionen kommt, die sonst keiner willentlichen Beeinflussung unterliegen. Hierdurch soll der Kreisprozess der verspannungsbedingten Symptome unterbrochen werden. Das Biofeedback ähnelt dem autogenen Training, da auch hier eine willentliche Kontrolle über vegetative Körperfunktionen erlernt werden soll. Dem Patienten werden

auf elektronischen Weg Körperfunktionen hörbar oder sichtbar gemacht, die er nun versuchen soll zu beeinflussen.

3.4.3 Kognitive Verhaltenstherapie

Grundlage dieses Therapieverfahrens ist die Vorstellung, dass psychische Störungen auf fehlerhaft erlernte Verhaltensweisen beruhen. Zunächst ist eine Problem- und Verhaltensanalyse notwendig, um Behandlungsziele wie Angstreduktion festzulegen. Hierbei müssen Vermeidungsverhalten, Bewältigungsstrategien oder aufrechterhaltende Faktoren aufgedeckt werden. Durch bestimmte Verfahren wie Exposition, Desensibilisierung sowie der Aufbau sozialer Kompetenzen soll ein Umlernen des fehlerhaften Verhaltens erzielt werden.

3.4.4 Spezielle psychosoziale Maßnahmen

3.4.4.1 Ergotherapie

Die Ergotherapie enthält handwerklich-kreative sowie beschäftigungstherapeutische Maßnahmen zur Stärkung des Selbstvertrauens, Förderung der kognitiven Leistungsfähigkeit sowie zur Erleichterung des Alltags beispielsweise durch Hilfestellung zur Haushaltsführung. Ebenso kann die Ergotherapie dazu dienen, den Antrieb zu verbessern und Durchhaltevermögen zu trainieren.

3.4.4.2 Künstlerische Therapien

Zu den künstlerischen Therapien zählen Tanz-, Bewegungs-, Theater-, Mal- und die Musiktherapie. Hier kann der Patient in Gruppensituationen Kreativität entfalten und so Selbstvertrauen stärken, soziale Kompetenzen aufbauen und Emotionen frei lassen.

3.4.4.3 Sport- und Bewegungstherapie

Durch körperliche Betätigung soll das Körpergefühl verbessert, Selbstvertrauen gewonnen und auch soziale Kompetenzen gefördert werden. Der Patient soll ein mögliches Ventil zum Abbau von Stress und Aggressionen erhalten, die dadurch sein Selbstwertgefühl stärken.

3.5 Blutproben

Bestandteil jeder Visite war eine Blutentnahme. Da Cortisol einem circadianen Rhythmus unterliegt, erfolgte die Blutentnahme stets zwischen sieben bis zehn Uhr vormittags. Insgesamt wurden dem Patienten 24 ml Blut entnommen, die sich wie folgt zusammensetzen:

- zwei Serumröhrchen mit je 7,5 ml
- ein Serumröhrchen mit 4,5 ml
- ein Lithium – Heparin – Röhrchen mit 4,5 ml.

Die abgenommen Proben wurden zwei Stunden bei Raumtemperatur gelagert. Anschließend erfolgte ihre Bearbeitung im Labor der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie in der Nussbaumstraße. Die Serum – sowie das Lithiumröhrchen wurden zunächst zentrifugiert. Pro Patient ergaben sich dabei etwa 4,6 ml Serum. Die Serumproben wurden im nächsten Schritt auf Eppendorf – Gefäße verteilt, um sie anschließend bei – 80 ° C einzufrieren. Die Messung von Interleukin-6 und TNF – alpha erfolgte mithilfe eines ELISA´s unter Leitung von Dr. Aye – Mu Myint.

Vorgehen	Serum	Lithium Heparin
1: Lagerung für zwei Stunden	Ja	Ja


Vorgehen	Serum	Lithium Heparin
2: Zentrifugieren 	Rotordrehzahl: 1850 U/min für zehn Minuten	Rotordrehzahl: 500 U/min für zehn Minuten
3: Befüllen in Eppendorfgefäße	1 x 0,5 ml 2 x 1,2 ml 1 x 1,7 ml	2 x 1,7 ml
4: Einfrieren bei -80°C	Ja	Ja

Tabelle 13 Probenbearbeitung

3.5.1 Enzyme – linked immunosorbent Assay (ELISA)

Das ELISA ist ein Antikörper – assoziiertes Nachweisverfahren, welches über eine enzymatische Farbreaktion abläuft. Hierfür wird zunächst die zu untersuchende Substanz auf eine Mikrotiterplatte aufgetragen. Dabei wird das Antigen an der Oberfläche gebunden und somit immobilisiert.

Nun erfolgt die Inkubation mit einem spezifischen Antikörper (primärer Antikörper). Im nächsten Schritt wird ein zweiter Antikörper hinzugefügt. Dieser sekundäre Antikörper ist gegen den konstanten Teil des Primären gerichtet und an ihm ist ein Indikatorenzym gekoppelt, das für die Reaktion des Farbstoffsubstrates verantwortlich ist. Nachdem das überschüssige Material entfernt wurde, ist die gebundene Enzymmenge proportional zur gebundenen Proteinmenge, so dass die zu untersuchende Substanz durch die eintretende Enzymreaktion bestimmt werden kann. Zur Messung von Interleukinen und Hormonen ist zunächst meist eine Aufkonzentrierung notwendig, da sie in den Körperflüssigkeiten sehr niedrig konzentriert vorzufinden sind.

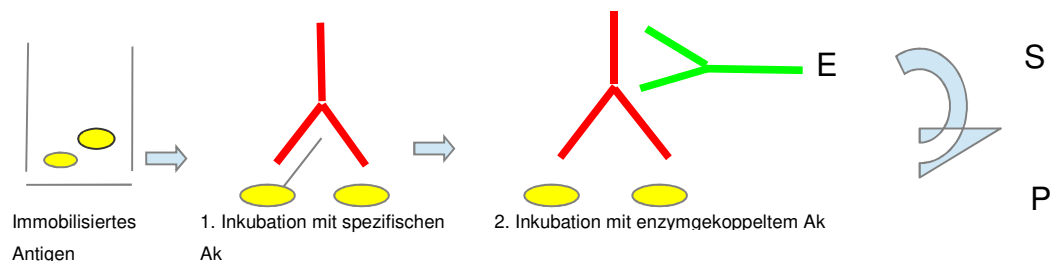


Abbildung 14 Wirkungsweise ELISA: Antikörperreaktion mit gekoppelten Indikatorenzym (E) zur Umwandlung des Substrates (S) in das zu erfassende Produkt (P)

3.6 Statistik

Die statistische Auswertung wurde mit dem Statistikprogramm SPSS durchgeführt. Anamnestische Daten, Ergebnisse der Fragebögen, Blutwerte und serologische Daten wurden vorerst deskriptiv dargestellt, sodass dann Gruppenvergleiche durchführbar waren. Als Signifikanzniveau wurde $p \leq 0,05$ betrachtet. Zur Auswertung der Fragebögen wurde ein verbundener T-Test zum Vergleich von Mittelwerten verwendet. Zur Beurteilung der Blutwerte wurde ein verbundener Kruskal-Wallis-Test genutzt. Dabei handelt es sich um einen Rangsummentest, d.h. er ordnet Daten der Größe nach und testet diese Ordnung. Zur Präsentation der Statistik wurden Anzahl und Prozentwerte bei kategorialen Größen (wie z.B. Geschlecht) verwendet. Mittelwert, Standardabweichung, Minimum und Maximum wurden bei stetigen Größen (wie z.B. Alter) genutzt.

Um den Zusammenhang zwischen Laborparametern und den Ergebnissen der Fragebögen darzustellen, wurde eine Korrelation zwischen den einzelnen Visiten berechnet. Dafür wurden die Unterschiede der Visiten (2, 3 und 4) zu Visite 1 der entsprechenden Immunparameter im Verhältnis zu den Ergebnissen der Fragebögen gesetzt. Die Korrelation wurde nach der Spearman-Methode berechnet. Bei der Berechnung der Korrelation erhält man Werte im Intervall $[-1; +1]$. Hierbei sprechen positive Werte für einen positiven, negative Werte für einen negativen Zusammenhang. Das heißt, bei positivem Zusammenhang ändert sich die gemessene Größe in die gleiche Richtung. Je höher der absolute Wert der Korrelation, desto

stärker ist der Zusammenhang. Es erfolgte keine Korrektur der Ergebnisse trotz multiplen Testens, da es sich um eine explorative Studie handelt.

4 Ergebnisse

4.1 Anamnestische Daten

48 der 65 Patienten befanden sich bereits vor der Studie in psychiatrischer Vorbehandlung, wobei die Mehrzahl davon in einer ambulanten Psychotherapie angebunden war (siehe Abbildung 15). Die Behandlungsdauer in den Zentren lag zwischen vier bis maximal 13 Wochen (siehe Abbildung 16). Die meisten Patienten waren durchschnittlich sechs Wochen in Behandlung.

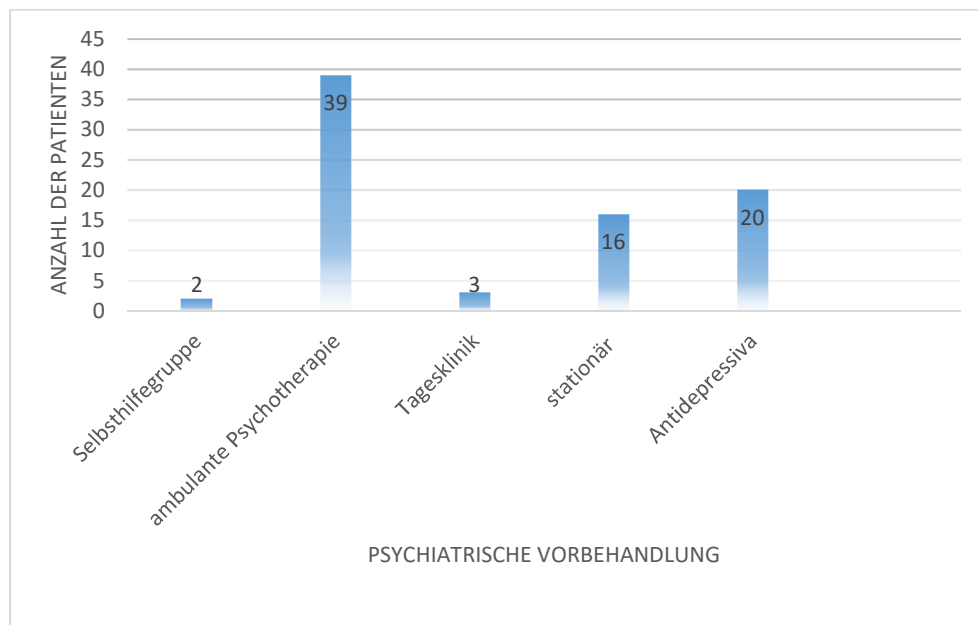


Abbildung 15 Psychiatrische Vorbehandlung

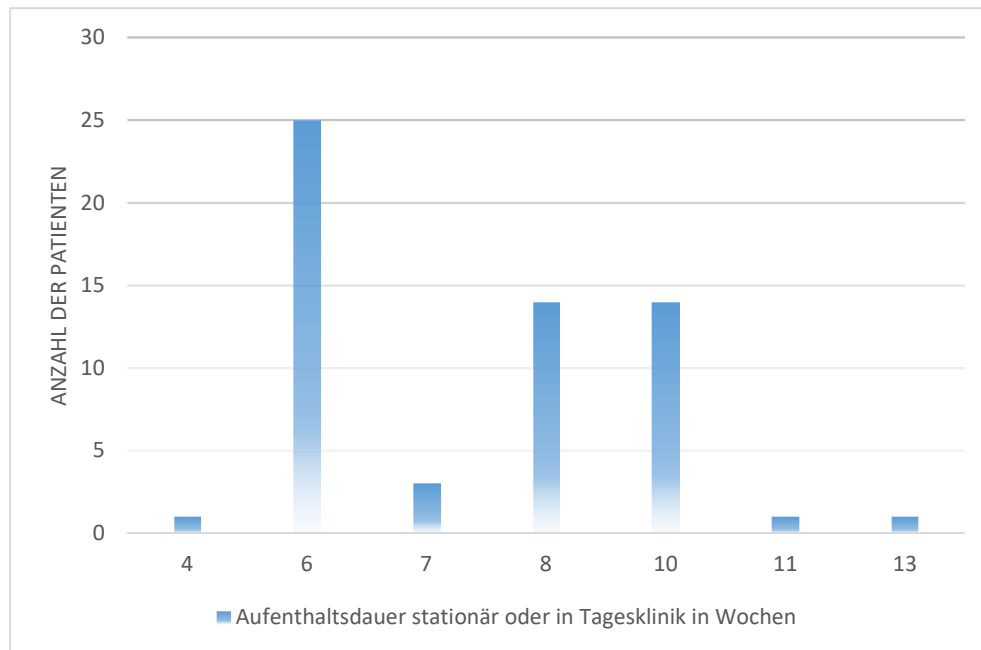


Abbildung 16 Aufenthaltsdauer stationär oder in Tagesklinik in Wochen

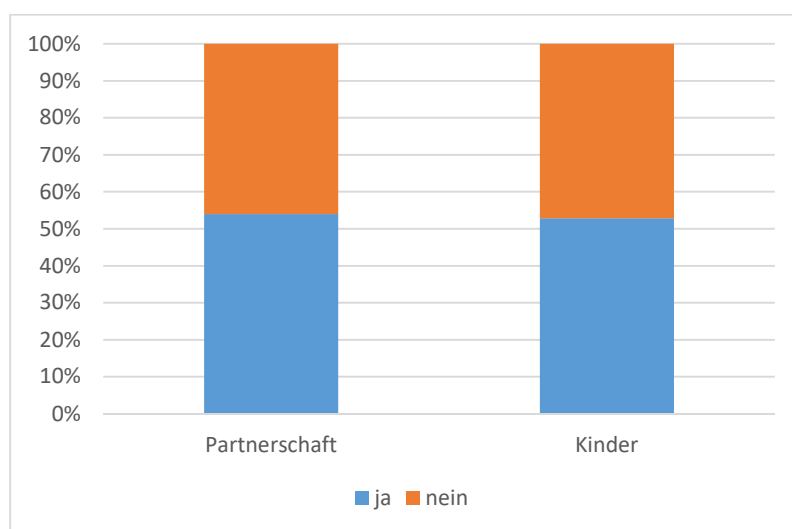


Abbildung 17 Familiäre Situation der Patienten in Prozent

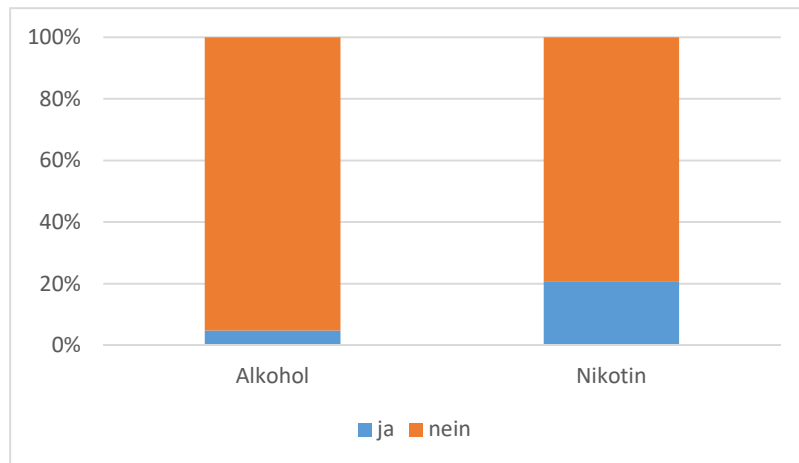


Abbildung 18 Regelmäßiger Konsum von Alkohol und Nikotin in Prozent

4.2 Fragebögen

Bei der Darstellung der Ergebnisse erfolgte eine Aufteilung in die entsprechenden Zentren. Bei der Gesamtbewertung der Ergebnisse war eine Unterteilung in die entsprechenden Zentren nicht sinnvoll, da in diesem Fall die Anzahl der Patienten zu gering war, um statistisch aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten. Daher wurden der Mittel- und der p-Wert anhand der Gesamtpatientenzahl bewertet. Als Berechnungsmethode der p-Werte wurde ein T-Test verwendet (siehe 3.6).

4.2.1 HAMD 17

Der HAMD 17 (siehe 3.2.2) ist ein Fremdbeurteilungsbogen, der zu jeder Visite von den Patienten ausgefüllt wurde, zur Beurteilung des Schweregrades der Depression sowie des Krankheitsverlaufs in Abhängigkeit von der erfolgten Therapie. Tabelle 14 und Abbildung 19 bis Abbildung 22 enthalten die erreichten Werte in allen Zentren und den Verlauf von Visite 1 zu Visite 4.

	Visite 1	Visite 2	Visite 3	Visite 4
Zentrum 1				
Anzahl	n = 8	n = 7	n = 5	n = 3
Mittelwert	14,88	9,0	11,4	10
Median	16,5	9	13	10
Standardabweichung	6,06	4,86	4,93	8,0
Minimum	4	3	4	2
Maximum	22	16	16	18
p-Wert im Vergleich zu Visite 1		0,01313	0,007666	0,05391
Zentrum 2				
Anzahl	n = 24	n = 16	n = 0	n = 0
Mittelwert	16,62	3,94		
Median	16	4		
Standardabweichung	4,32	2,38		
Minimum	10	0		
Maximum	25	9		
p-Wert im Vergleich zu Visite 1		5,341e-7		
Zentrum 3				
Anzahl	n = 43	n = 42	n = 8	n = 3
Mittelwert	17,49	6,62	7,38	0,67
Median	18	6	5	1
Standardabweichung	5,61	4,86	8,65	0,58
Minimum	10	0	0	0
Maximum	36	24	27	1
p-Wert im Vergleich zu Visite 1		1,577e-12	0,06974	0,09052

	Visite 1	Visite 2	Visite 3	Visite 4
Patienten				
Anzahl	n = 75	n = 65	n = 13	n = 6
Mittelwert	16,93	6,22	8,92	5,33
Median	17	5	7	1,5
Standardabweichung	5,27	4,58	7,48	7,20
Minimum	4	0	0	0
Maximum	36	24	27	18
p-Wert im Vergleich zu Visite 1		2,2e-16	0,01132	0,02379

Tabelle 14 Verlauf HAMD 17 in allen Zentren

Wie in Tabelle 14 dargestellt, hat sich der Mittelwert von Visite 1 zu Visite 2 stark verringert, von Visite 2 zu 3 leicht erhöht und ist in Visite 4 auf den niedrigsten Wert gefallen. Die p-Werte zeigen einen signifikanten Zusammenhang der Änderungen.

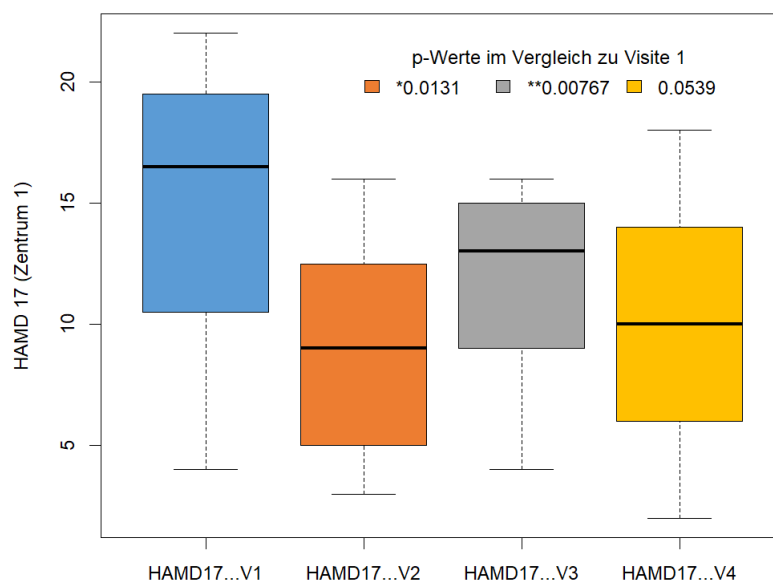


Abbildung 19 HAMD 17 Visite 1 bis Visite 4, Zentrum 1

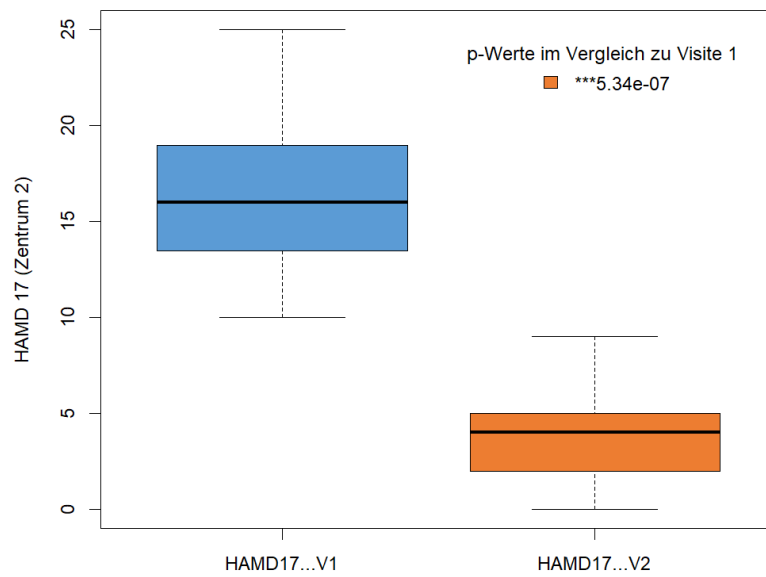


Abbildung 20 HAMD 17 Visite 1 und Visite 2, Zentrum 2

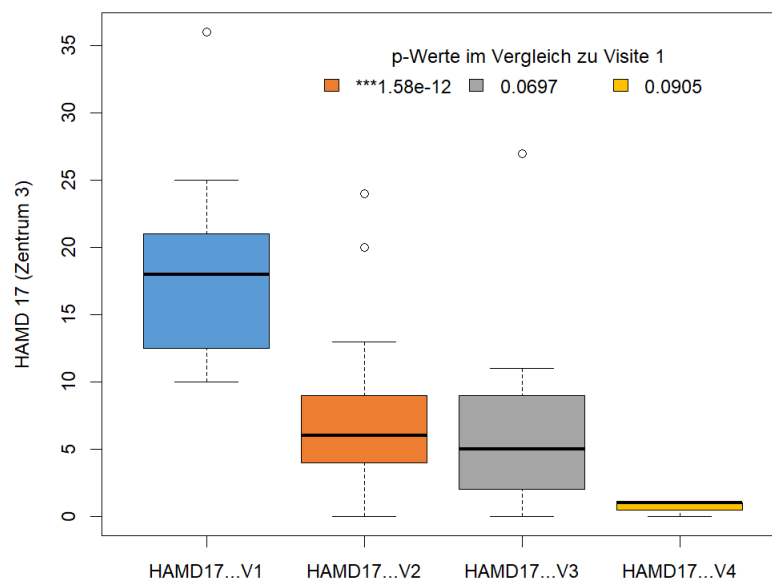


Abbildung 21 HAMD 17 Visite 1 bis Visite 4, Zentrum 3

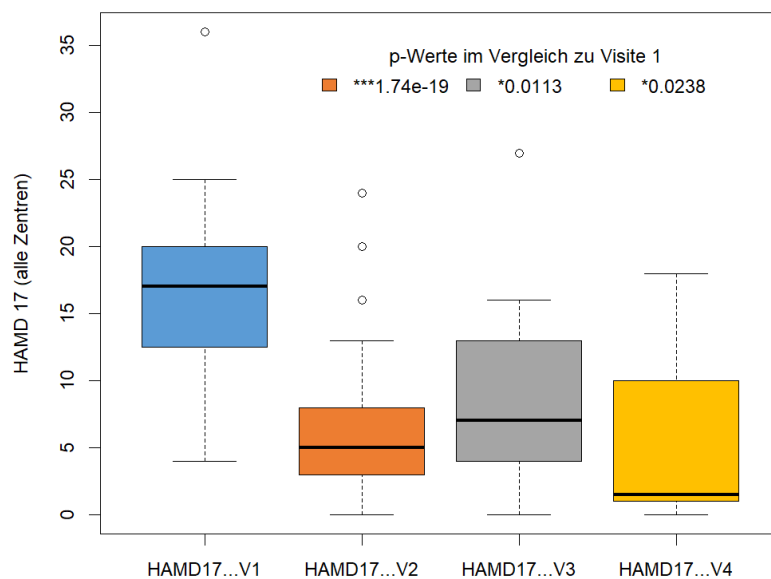


Abbildung 22 HAMD 17 Visite 1 bis Visite 4, gesamte Patienten

4.2.2 MADRS

Die MADRS (siehe 3.2.3) wurde als Fremdbeurteilungsskala in allen Visiten von den Patienten ausgefüllt, um den Schweregrad der Depression sowie die Ausprägung der jeweiligen Symptomatik einschätzen zu können. Tabelle 15 und Abbildung 23 bis Abbildung 26 enthalten die erreichten Werte in allen Zentren und den Verlauf von Visite 1 zu Visite 4.

	Visite 1	Visite 2	Visite 3	Visite 4
Zentrum 1				
Anzahl	n = 8	n = 7	n = 5	n = 3
Mittelwert	19,38	9,71	12,8	11,67
Median	19	9	15	10
Standardabweichung	6,07	4,39	6,1	8,62
Minimum	9	4	3	4
Maximum	26	16	18	21
p-Wert im Vergleich zu Visite 1		0,000291	0,01393	0,09717

	Visite 1	Visite 2	Visite 3	Visite 4
Zentrum 2				
Anzahl	n = 24	n = 16	n = 0	n = 0
Mittelwert	23,17	4,76		
Median	23	5		
Standardabweichung	4,74	3,23		
Minimum	11	0		
Maximum	31	12		
p-Wert im Vergleich zu Visite 1		1,916e-10		
Zentrum 3				
Anzahl	n = 43	n = 42	n = 8	n = 3
Mittelwert	22,51	7,83	8,75	2,00
Median	23	6	6	1
Standardabweichung	6,72	5,69	9,19	1,73
Minimum	8	0	2	1
Maximum	35	23	29	4
p-Wert im Vergleich zu Visite 1		2,643e-15	0,01959	0,07523
Gesamte Patientenanzahl				
Anzahl	n = 75	n = 65	n = 13	n = 6
Mittelwert	22,38	7,24	10,31	6,83
Median	23	6	7	4
Standardabweichung	6,12	5,22	8,12	7,68
Minimum	8	0	2	1
Maximum	35	23	29	21
p-Wert im Vergleich zu Visite 1		2,2e-16	0,000923	0,01064

Tabelle 15 Verlauf MADRS in allen Zentren

Wie in Tabelle 15 dargestellt, hat sich der Mittelwert von Visite 1 zu Visite 2 stark verringert, von Visite 2 zu 3 leicht erhöht und ist in Visite 4 auf den niedrigsten Wert gefallen. Die p-Werte zeigen einen signifikanten Zusammenhang der Änderungen.

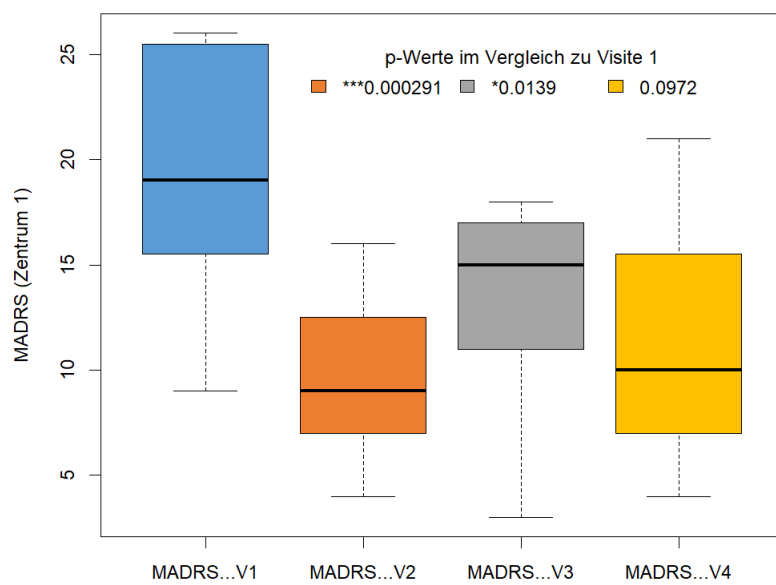


Abbildung 23 MADRS Visite 1 bis Visite 4, Zentrum 1

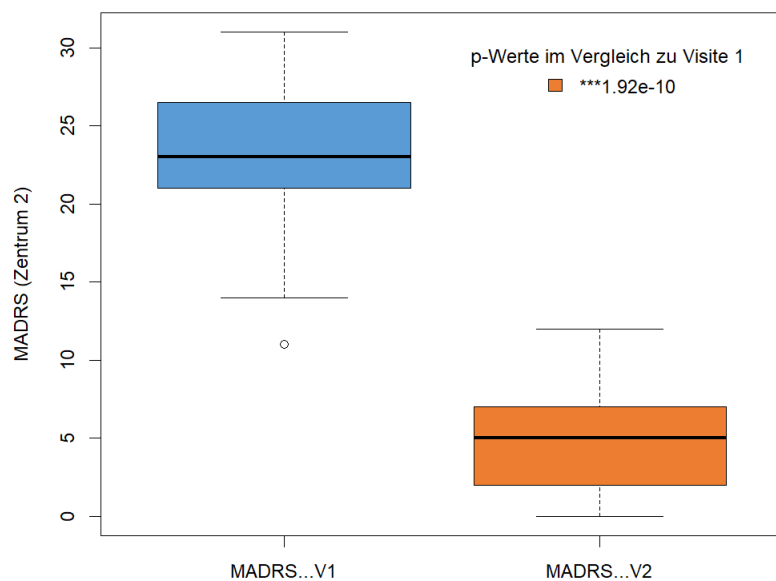


Abbildung 24 MADRS Visite 1 und Visite 2, Zentrum 2

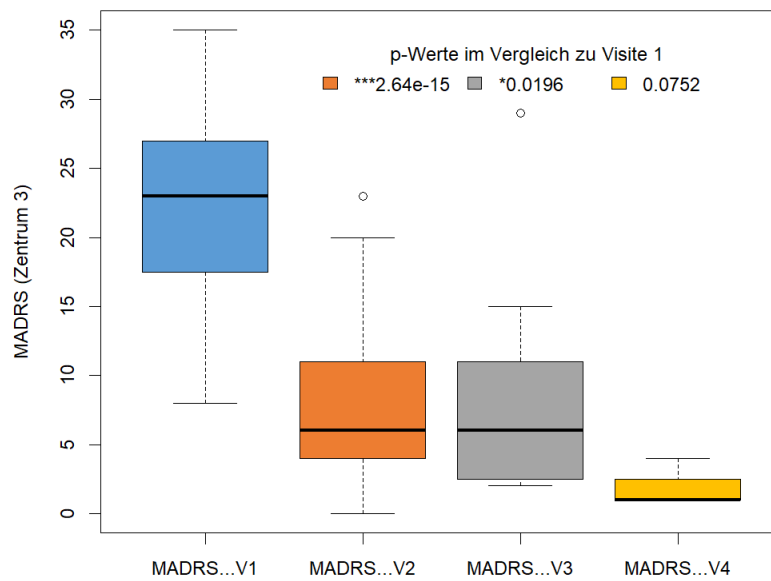


Abbildung 25 MADRS Visite 1 bis Visite 4, Zentrum 3

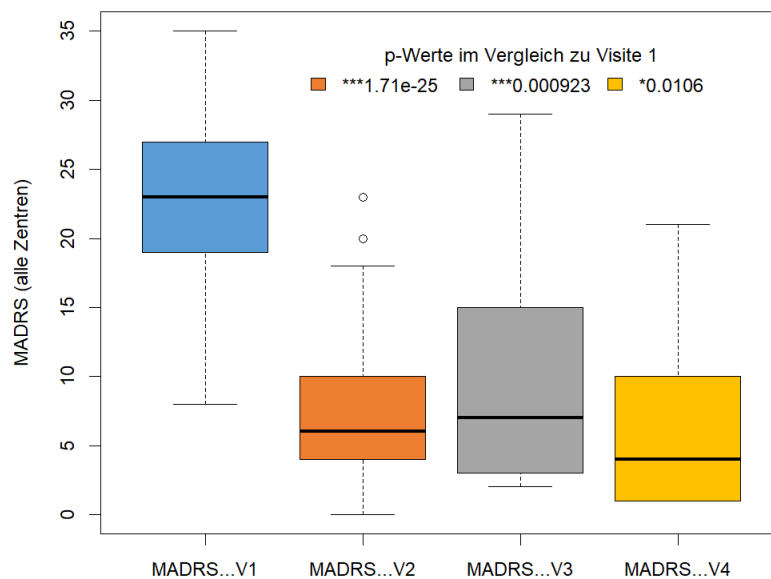


Abbildung 26 MADRS Visite 1 bis Visite 4, gesamte Patienten

4.2.3 BDI

Der BDI (siehe 3.2.4) ist ein Selbstbeurteilungsbogen, der von den Patienten zu jeder Visite ausgefüllt wurde. Hier schätzen die Patienten retrospektiv ihr Befinden im

Verlauf der vorangegangenen Woche ein. Tabelle 16 und Abbildung 27 bis Abbildung 30 enthalten die erreichten Werte in allen Zentren und den Verlauf von Visite 1 zu Visite 4.

	Visite 1	Visite 2	Visite 3	Visite 4
Zentrum 1				
Anzahl	n = 8	n = 7	n = 5	n = 3
Mittelwert	22,75	14,57	20,8	19,67
Median	24	17	19	15
Standardabweichung	7,85	10,11	6,72	12,66
Minimum	6	2	13	10
Maximum	30	29	30	34
p-Wert im Vergleich zu Visite 1		0,0663	0,1191	0,4864
Zentrum 2				
Anzahl	n = 24	n = 16	n = 0	n = 0
Mittelwert	16,42	6,07		
Median	13,5	5		
Standardabweichung	6,56	6,26		
Minimum	6	0		
Maximum	28	23		
p-Wert im Vergleich zu Visite 1		5,483e-5		
Zentrum 3				
Anzahl	n = 43	n = 42	n = 8	n = 3
Mittelwert	20,86	9,69	12,5	5,33
Median	21	8	9,5	5
Standardabweichung	8,86	8,28	10,68	1,53
Minimum	4	0	2	4
Maximum	42	43	35	7

	Visite 1	Visite 2	Visite 3	Visite 4
p-Wert im Vergleich zu Visite 1		4,458e-10	0,0508	0,06764
Gesamte Patientenanzahl				
Anzahl	n = 75	n = 65	n = 13	n = 6
Mittelwert	19,64	9,38	15,69	12,50
Median	20	7,5	16	8,5
Standardabweichung	8,31	8,29	9,96	11,26
Minimum	4	0	2	4
Maximum	42	43	35	34
p-Wert im Vergleich zu Visite 1		1,084e-14	0,01941	0,05109

Tabelle 16 Verlauf BDI in allen Zentren

Wie in Tabelle 16 dargestellt, hat sich der Mittelwert von Visite 1 zu Visite 2 stark verringert, in den Visiten 3 zu 4 im Vergleich zu Visite 2 jedoch wieder erhöht. Die p-Werte von Visite 1 zu Visite 2 respektive Visite 1 zu Visite 3 zeigen einen signifikanten Zusammenhang der Änderungen. Der p-Wert von Visite 1 zu Visite 4 zeigt keinen signifikanten Zusammenhang.

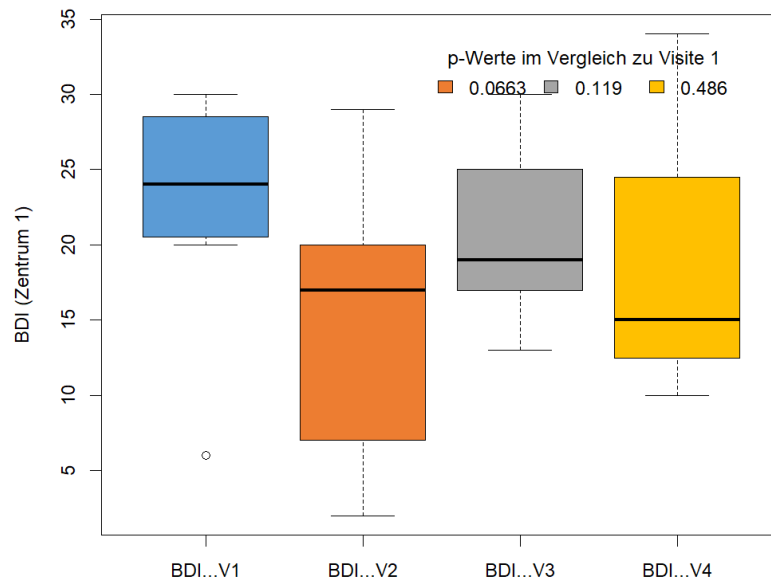


Abbildung 27 BDI Visite 1 bis Visite 4, Zentrum 1

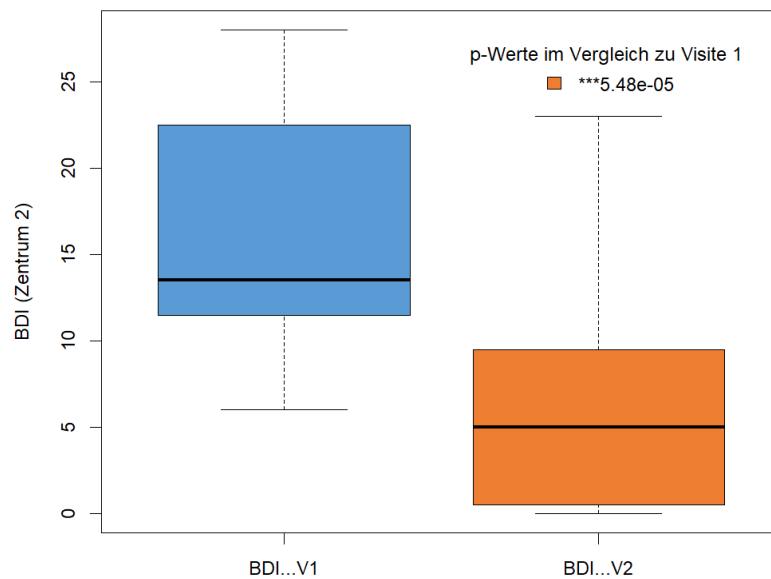


Abbildung 28 BDI Visite 1 und Visite 2, Zentrum 2

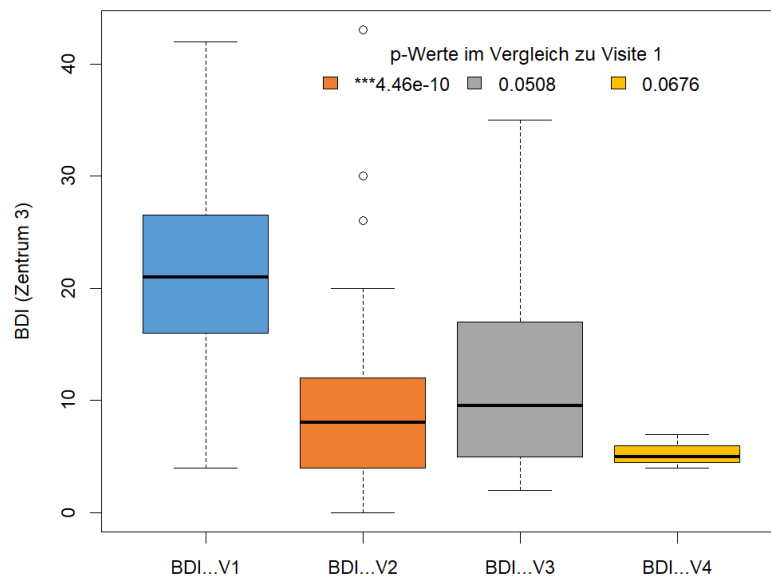


Abbildung 29 BDI Visite 1 bis Visite 4, Zentrum 3

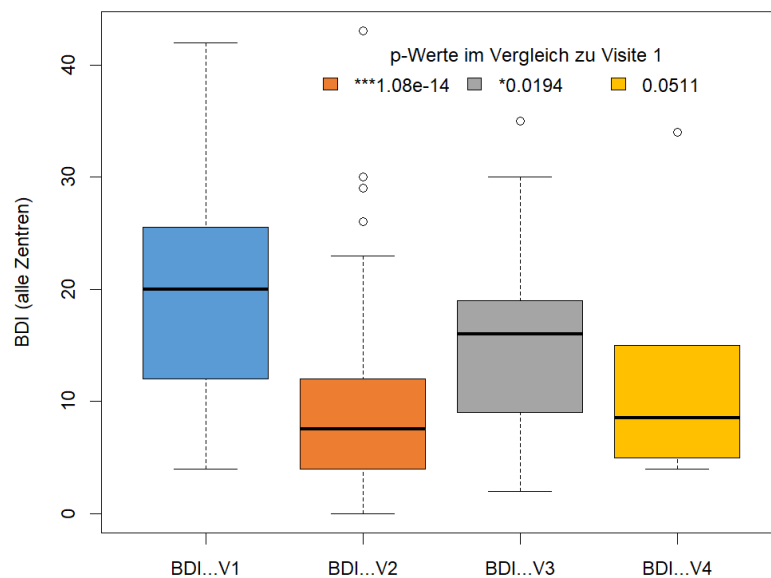


Abbildung 30 BDI Visite 1 bis Visite 4, gesamte Patienten

4.2.4 PSS

Die PSS (siehe 3.2.6) ist eine Selbstbeurteilungsskala zur Einschätzung des subjektiv wahrgenommenen Stresses, der von den Patienten zu jeder Visite ausgefüllt wurde.

Tabelle 17 und Abbildung 31 bis Abbildung 34 enthalten die erreichten Werte in allen Zentren und den Verlauf von Visite 1 zu Visite 4.

	Visite 1	Visite 2	Visite 3	Visite 4
Zentrum 1				
Anzahl	n = 8	n = 7	n = 5	n = 3
Mittelwert	36,25	28,14	33,80	35,33
Median	37,5	32	32	32
Standardabweichung	4,53	9,19	4,27	12,34
Minimum	26	13	30	25
Maximum	41	36	41	49
p-Wert im Vergleich zu Visite 1		0,07033	0,1151	0,8477
Zentrum 2				
Anzahl	n = 24	n = 16	n = 0	n = 0
Mittelwert	33,50	16,62		
Median	35,5	16		
Standardabweichung	7,32	8,91		
Minimum	12	5		
Maximum	45	32		
p-Wert im Vergleich zu Visite 1		5,242e-7		
Zentrum 3				
Anzahl	n = 43	n = 42	n = 8	n = 3
Mittelwert	35,17	22,07	23,75	15,33
Median	35	20,5	26	12
Standardabweichung	7,37	8,37	10,59	6,66
Minimum	15	7	7	11
Maximum	50	42	36	23
p-Wert im Vergleich zu Visite 1		4,293e-11	0,03378	0,05997

	Visite 1	Visite 2	Visite 3	Visite 4
Gesamte Patientenanzahl				
Anzahl	n = 75	n = 65	n = 13	n = 6
Mittelwert	34,74	21,38	27,62	25,33
Median	36	20	30	24
Standardabweichung	7,09	9,07	9,87	14,09
Minimum	12	5	7	11
Maximum	50	42	41	49
p-Wert im Vergleich zu Visite 1		2,2e-16	0,01494	0,1098

Tabelle 17 Verlauf PSS in allen Zentren

Wie in Tabelle 17 dargestellt, hat sich der Mittelwert von Visite 1 zu Visite 2 stark verringert, in den Visiten 3 zu 4 im Vergleich zu Visite 2 jedoch wieder erhöht. Die p-Werte von Visite 1 zu Visite 2 respektive Visite 1 zu Visite 3 zeigen einen signifikanten Zusammenhang der Änderungen. Der p-Wert von Visite 1 zu Visite 4 zeigt keinen signifikanten Zusammenhang.

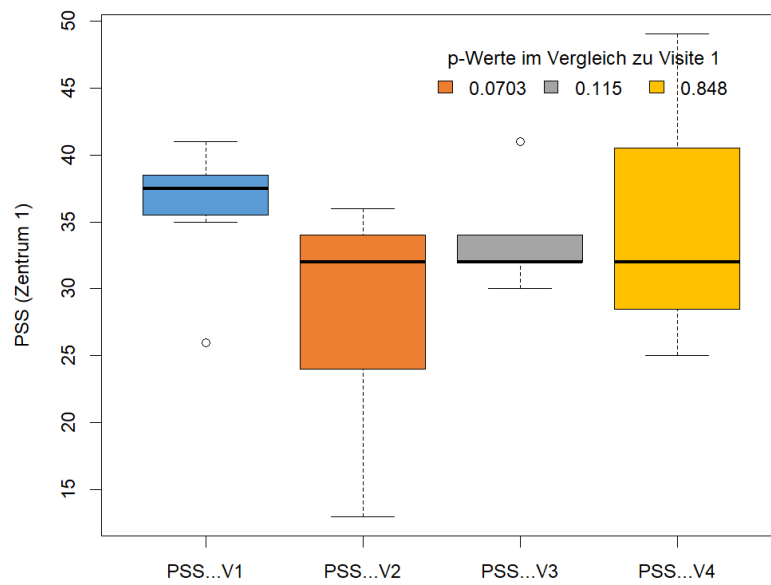


Abbildung 31 PSS Visite 1 bis Visite 4, Zentrum 1

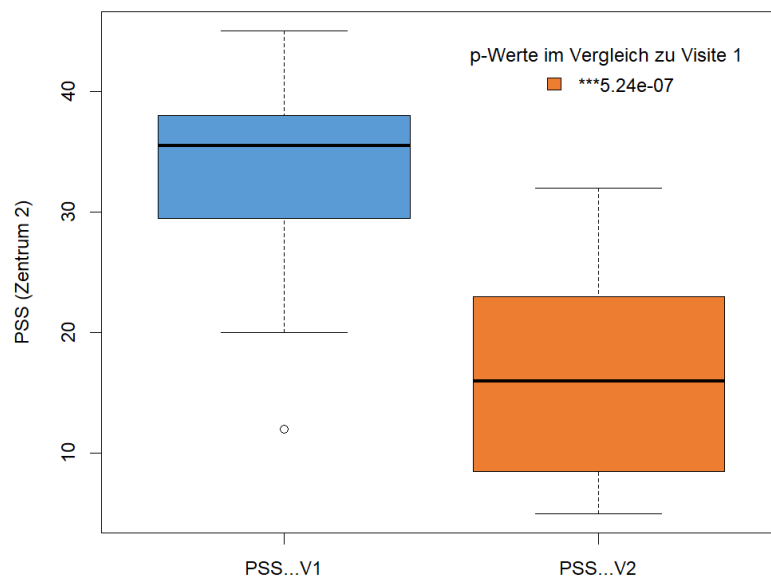


Abbildung 32 PSS Visite 1 und Visite 2, Zentrum 2

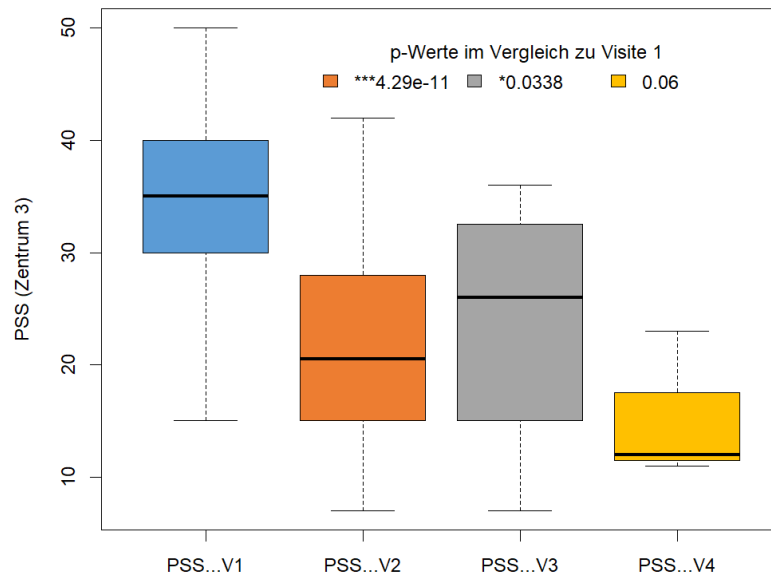


Abbildung 33 PSS Visite 1 bis Visite 4, Zentrum 3

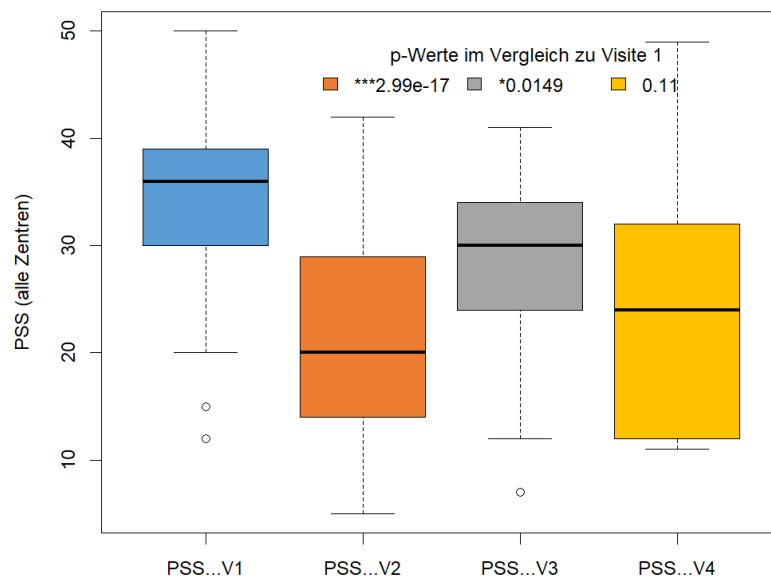


Abbildung 34 PSS Visite 1 bis Visite 4, gesamte Patienten

4.2.5 PSQI

Der PSQI ist ein Selbstbeurteilungsbogen zur retrospektiven Beurteilung der Schlafqualität innerhalb der letzten vier Wochen, der zu jeder Visite von den Patienten

ausgefüllt wurde. Tabelle 18 und Abbildung 35 bis Abbildung 38 enthalten die erreichten Werte in allen Zentren und den Verlauf von Visite 1 zu Visite 2.

	Visite 1	Visite 2	Visite 3	Visite 4
Zentrum 1				
Anzahl	n = 8	n = 7	n = 5	n = 3
Mittelwert	12,00	9,29	10,40	10,00
Median	13	10	8	8
Standardabweichung	3,46	5,09	4,72	5,29
Minimum	7	4	6	6
Maximum	16	18	16	16
p-Wert im Vergleich zu Visite 1		0,07537	0,1533	0,2254
Zentrum 2				
Anzahl	n = 24	n = 16	n = 0	n = 0
Mittelwert	9,88	6,00		
Median	10	5,5		
Standardabweichung	3,19	2,80		
Minimum	5	0		
Maximum	15	10		
p-Wert im Vergleich zu Visite 1		0,001545		
Zentrum 3				
Anzahl	n = 43	n = 42	n = 8	n = 3
Mittelwert	11,24	6,95	6,50	4,00
Median	12	5,5	4,5	4
Standardabweichung	3,96	4,07	4,63	1,00
Minimum	3	1	3	3
Maximum	20	19	16	5
p-Wert im Vergleich zu Visite 1		1,931e-8	0,1291	0,04797

	Visite 1	Visite 2	Visite 3	Visite 4
Gesamte Patientenanzahl				
Anzahl	n = 75	n = 65	n = 13	n = 6
Mittelwert	10,88	6,97	8,00	7,00
Median	11,5	6	6	5,5
Standardabweichung	3,70	3,96	4,88	4,73
Minimum	3	0	3	3
Maximum	20	19	16	16
p-Wert im Vergleich zu Visite 1		1,21e-11	0,03497	0,01212

Tabelle 18 Verlauf PSQI in allen Zentren

Wie in Tabelle 18 dargestellt, hat sich der Mittelwert von Visite 1 zu Visite 2 stark verringert, in den Visiten 3 zu 4 im Vergleich zu Visite 2 jedoch wieder erhöht. Die p-Werte zeigen einen signifikanten Zusammenhang der Änderungen.

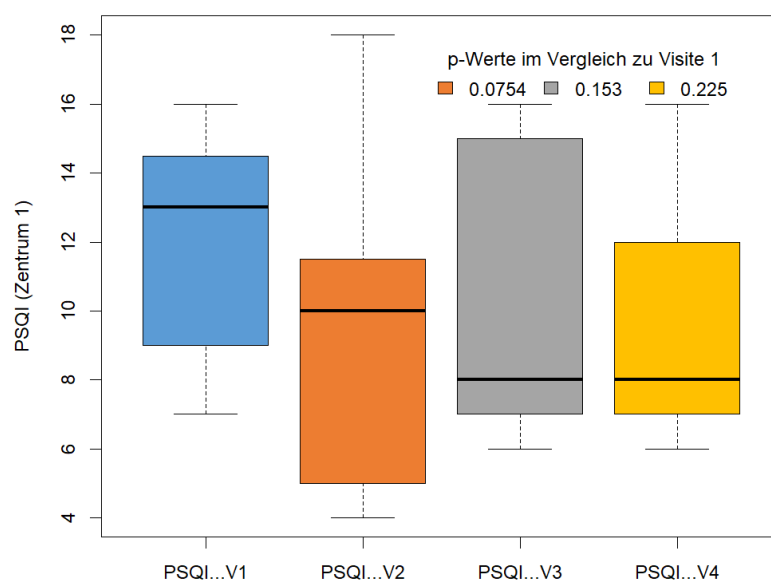


Abbildung 35 PSQI Visite 1 bis Visite 4, Zentrum 1

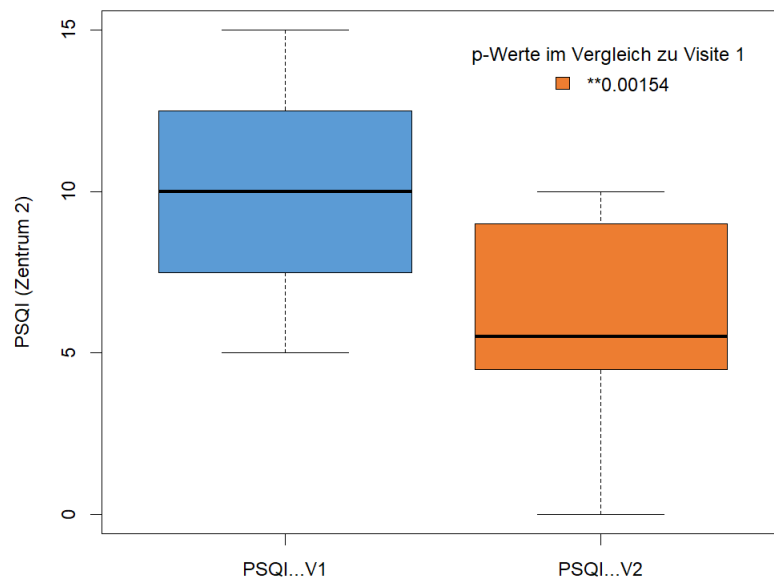


Abbildung 36 PSQI Visite 1 und Visite 2, Zentrum 2

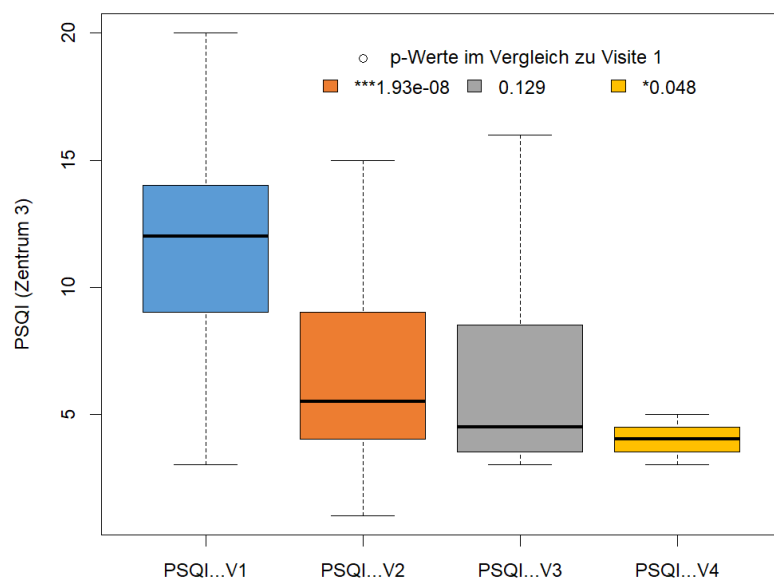


Abbildung 37 PSQI Visite 1 bis Visite 4, Zentrum 3

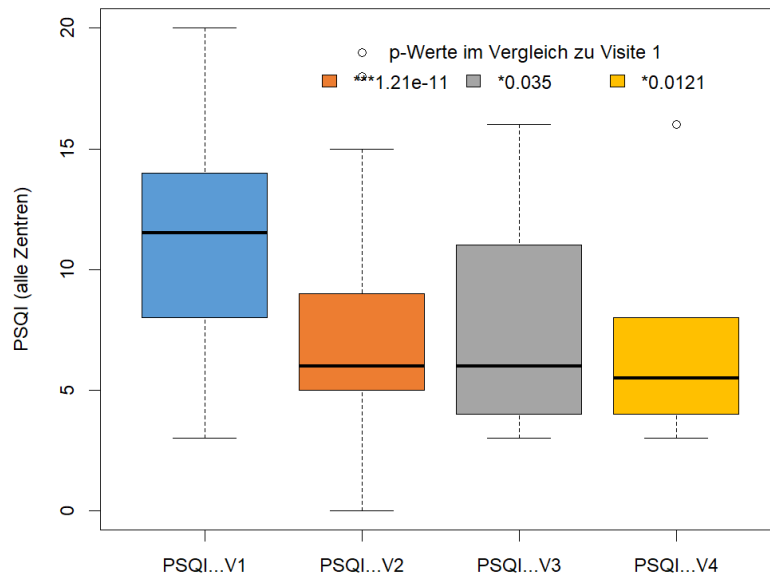


Abbildung 38 PSQI Visite 1 bis Visite 4, gesamte Patienten

4.2.6 CTQ

Der CTQ (siehe 3.2.5) ist ein Selbstbeurteilungsbogen, der retrospektiv Ereignisse von Missbrauch und Vernachlässigung im Kindesalter erfasst. Er wurde von den Patienten einmalig bei Visite 1 ausgefüllt. Die Abbildung 39 bis Abbildung 43 stellen graphisch die Verteilung aller Patienten nach Schweregrads von Missbrauch sowie Vernachlässigung dar. Mehr als die Hälfte aller Studienteilnehmer erlebten emotionalen Missbrauch oder Vernachlässigung. Etwa ein Viertel der Patienten war im Kindesalter physischer Gewalt oder Vernachlässigung ausgesetzt. Knapp ein Fünftel der Patienten erlebte sexuellen Missbrauch während der Kindheit.

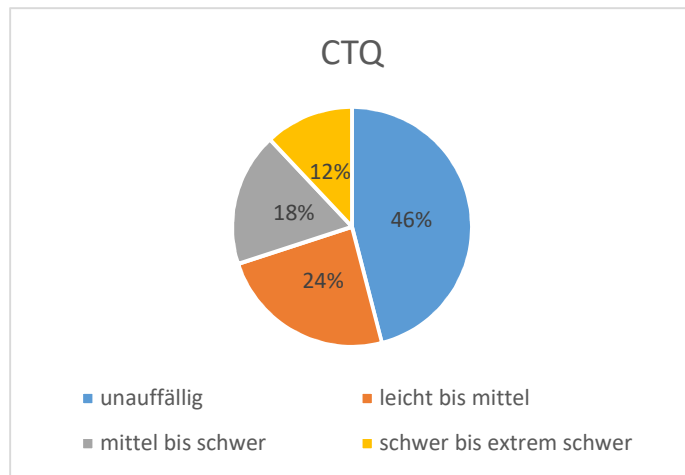


Abbildung 39 Patientenverteilung Schweregrad emotionaler Missbrauch (n=65)

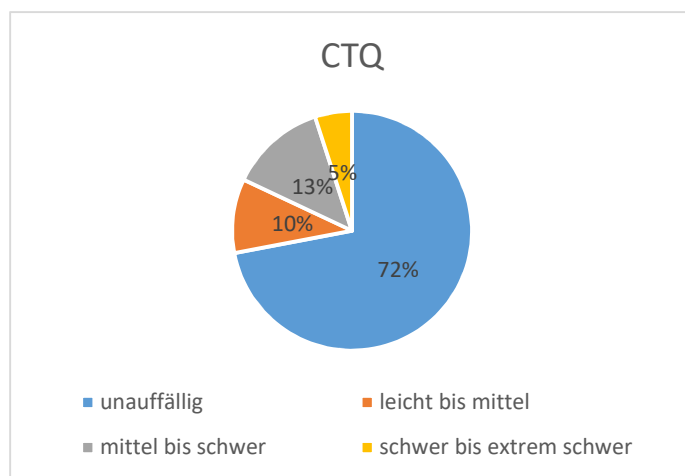


Abbildung 40 Patientenverteilung Schweregrad körperlicher Missbrauch (n=65)

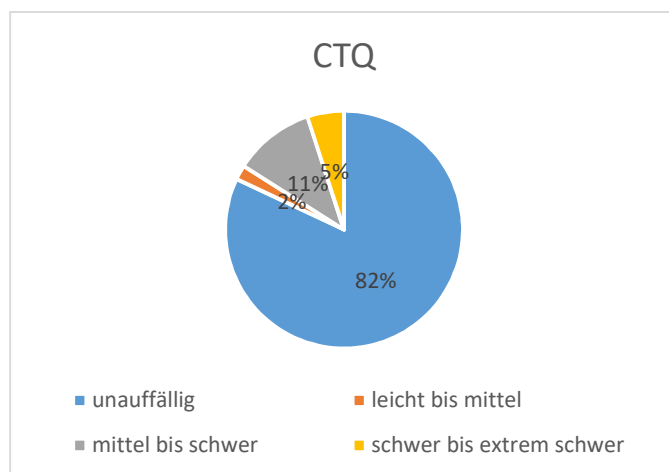


Abbildung 41 Patientenverteilung Schweregrad sexueller Missbrauch (n=65)

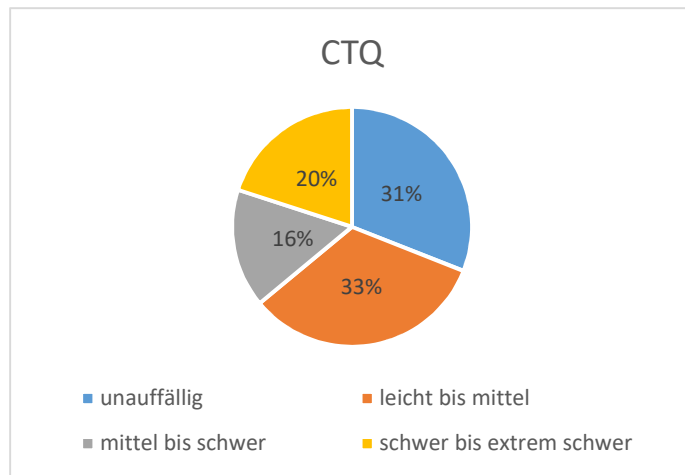


Abbildung 42 Patientenverteilung Schweregrad emotionale Vernachlässigung (n=65)

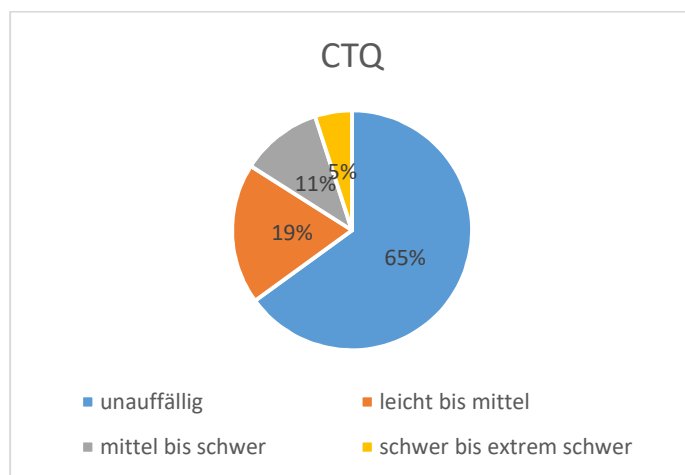


Abbildung 43 Patientenverteilung Schweregrad körperliche Vernachlässigung (n=65)

Da der CTQ nur in Visite 1 eingesetzt wurde, ist eine klassische Korrelation nicht möglich. In den folgenden Tabellen wurden die einzelnen Unterkategorien des CTQ mit Stratifizierung anhand des Schweregrades mit den Mittelwert der entsprechenden Fragebögen (Mittelwert erzielte Punktzahl) verglichen. In den Tabelle 19 bis Tabelle 23 und den Abbildung 44 bis Abbildung 48 entsprechen n=65. In den Abbildung 39 bis Abbildung 43 ist die Verteilung der Patienten anhand des Schweregrades graphisch dargestellt.

Emotionaler Missbrauch	Unauffällig	Leicht mittel	bis Mittel schwer	bis Schwer extrem schwer
Erzielter Mittelwert HAMD 17	16	20	17	17
Erzielter Mittelwert MADRS	21	24	21	24
Erzielter Mittelwert BDI	20	22	22	23
Erzielter Mittelwert PSS	34	35	36	40
Erzielter Mittelwert PSQI	11	11	11	12

Tabelle 19 Schweregrad emotionaler Missbrauch CTQ im Vergleich zu den erzielten Mittelwerten der Punktzahlen der anderen, verwendeten Fragebögen

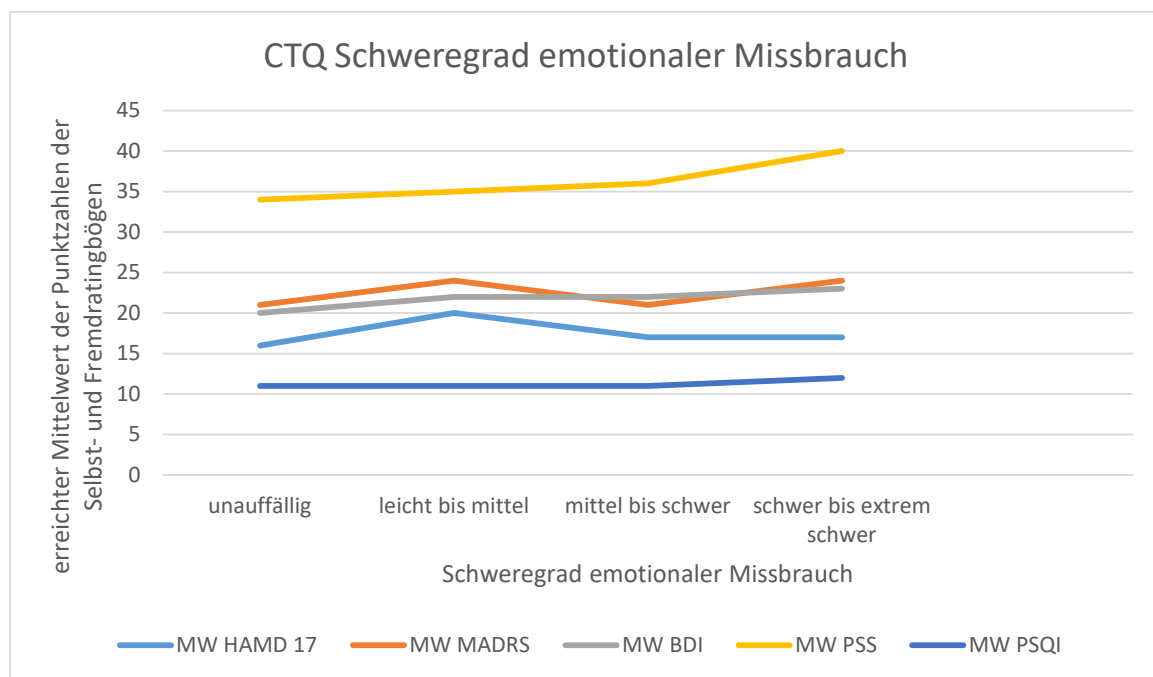


Abbildung 44 CTQ Schweregrad emotionaler Missbrauch im Vergleich zu den erzielten Mittelwerten (MW) der anderen, verwendeten Fragebögen

In Tabelle 19 und Abbildung 44 zeigten sich, dass mit Ausnahme des Fragebogens HAMD 17 die höchsten Mittelwerte bei schwer bis extrem schweren, emotionalen

Missbrauch erzielt worden sind. Bei den Patienten ohne Erlebnisse eines emotionalen Missbrauchs waren die Mittelwerte am niedrigsten und somit die geringste, depressive Symptomatik ausgebildet. Beim HAMD 17 wurden Patienten ohne diese Missbrauchserfahrungen als leichtgradig depressiv klassifiziert (MW 16, Referenzbereich 9-16). In den Kategorien leichte bis extrem schwere Erfahrungen eines emotionalen Missbrauchs hingegen zeigte sich bei den Patienten eine mittelschwere Depression (MW: 17-20, Referenzbereich: 17-24). Der höchste Mittelwert bestand bei einem leicht bis mittelschweren emotionalen Missbrauch. Beim MADRS bestand bei allen Patienten unabhängig vom Vorliegen einer emotionalen Missbrauchserfahrung eine mittelschwere Depression (Referenzbereich: 20-34), wobei die höchsten Mittelwerte (jeweils 24) bei leicht bis mittel und schwer bis extrem schwerer emotionaler Missbrauchserfahrung erzielt worden sind. Beim BDI bestanden ebenfalls unabhängig von Missbrauchserfahrungen bei allen Patienten eine mittelschwere Depression (Referenzbereich: 20-28), wobei die Mittelwerte kontinuierlich in Abhängigkeit vom Schweregrad zunahmen. In den Kategorien leicht bis mittel sowie mittel bis schwer waren die Mittelwerte identisch. Beim PSS zeigte sich in Abhängigkeit des Schweregrades eines emotionalen Missbrauchs eine Zunahme des wahrgenommenen Stresslevels (kein diagnostisches Instrument, daher keine Cut-off-Werte). Im PSQI bestanden bei allen Patienten eine verminderte Schlafqualität (Cut-off-Wert:5). In den Kategorien kein emotionaler Missbrauch bis mittelschwer waren die Mittelwerte bei 11 identisch, in der Kategorie schwer bis extrem schwer wurde der höchste Mittelwert von 12 erzielt.

Emotionale Vernachlässigung	Unauffällig	Leicht bis mittel	Mittel bis schwer	Schwer bis extrem schwer
Erzielter Mittelwert HAMD 17	17	17	16	18
Erzielter Mittelwert MADRS	22	21	24	24
Erzielter Mittelwert BDI	18	20	22	21

Emotionale Vernachlässigung	Unauffällig	Leicht mittel	bis Mittel schwer	bis Schwer extrem schwer
Erzielter Mittelwert PSS	32	35	35	40
Erzielter Mittelwert PSQI	11	11	10	12

Tabelle 20 Schweregrad emotionale Vernachlässigung CTQ im Vergleich zu den erzielten Mittelwerten der Punktzahlen der anderen, verwendeten Fragebögen

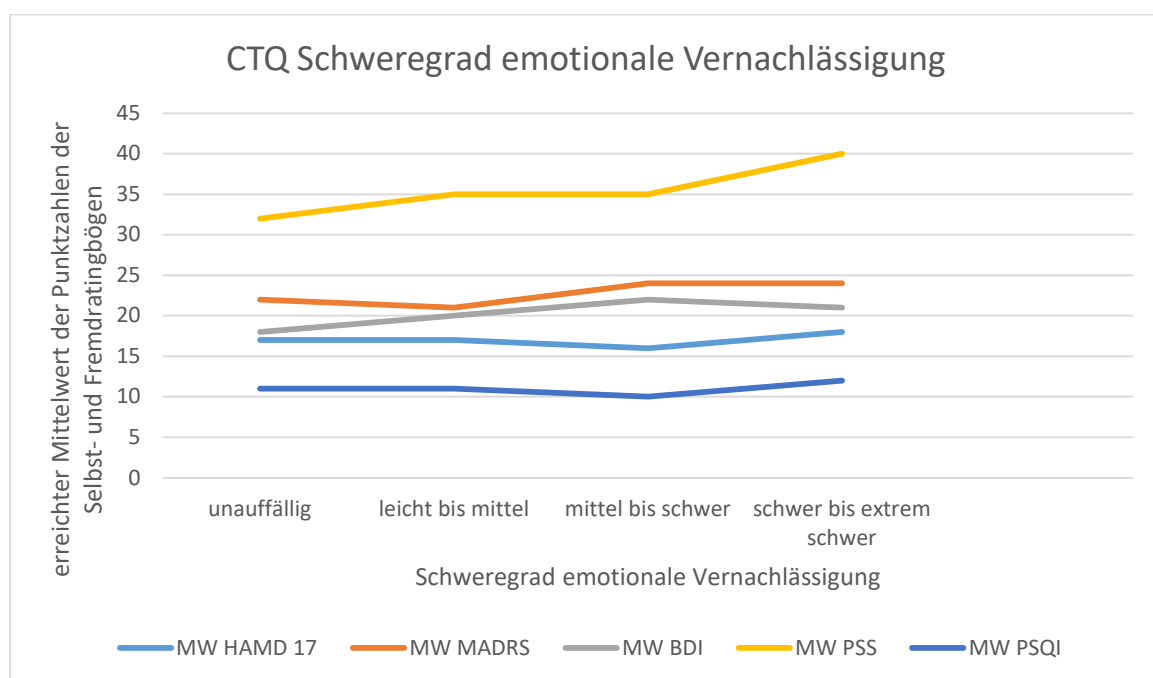


Abbildung 45 CTQ Schweregrad emotionale Vernachlässigung im Vergleich zu den erzielten Mittelwerten (MW) der anderen, verwendeten Fragebögen

In Tabelle 20 und Abbildung 45 zeigten sich, dass mit Ausnahme des Fragebogens BDI die höchsten Mittelwerte bei schwer bis extrem schwerer, emotionaler Vernachlässigung erzielt worden sind. Bei den Patienten ohne Erlebnisse einer emotionalen Vernachlässigung waren die Mittelwerte in den Fragebögen BDI, PSS und PSQI am niedrigsten und somit die geringste, depressive Symptomatik ausgebildet. Beim HAMD 17 wurden Patienten ohne diese Vernachlässigungserfahrungen sowie bei leicht bis mittlerer und schwerer bis extrem schwerer Vernachlässigung als mittelgradig depressiv klassifiziert (MW 17-18,

Referenzbereich 17-24). In der Kategorien mittel bis schwerer Erfahrung einer emotionalen Vernachlässigung hingegen zeigte sich bei den Patienten eine leichtgradige Depression (MW: 16, Referenzbereich: 9-16). Der höchste Mittelwert bestand bei schwer bis extrem schwerer emotionaler Vernachlässigung. Beim MADRS bestand bei allen Patienten unabhängig vom Vorliegen einer emotionalen Vernachlässigung eine mittelschwere Depression (Referenzbereich: 20-34), wobei die höchsten Mittelwerte (jeweils 24) bei mittel bis schwer und schwer bis extrem schwerer emotionaler Vernachlässigungserfahrung erzielt worden sind. Beim BDI bestanden bei allem Patienten mit Vernachlässigungserfahrungen unabhängig vom Schweregrad eine mittelschwere Depression (Referenzbereich: 20-28), wobei die Mittelwerte kontinuierlich in Abhängigkeit vom Schweregrad bis zur mittel bis schweren Erfahrung zunahmen und bei schwer bis extrem schweren Erfahrungen wieder fallend waren (jedoch höherer Wert als bei leichter emotionaler Vernachlässigung). Beim PSS zeigte sich in Abhängigkeit des Schweregrades der emotionalen Vernachlässigung eine Zunahme des wahrgenommenen Stresslevels (kein diagnostisches Instrument, daher keine Cut-off-Werte). Die Mittelwerte bei leicht bis mittel und mittlere bis schwere Vernachlässigung waren identisch. Im PSQI bestanden bei allen Patienten eine verminderte Schlafqualität (Cut-off-Wert:5). In den Kategorien keine emotionale Vernachlässigung bis leichte waren die Mittelwerte bei 11 identisch, bei mittel bis schwerer Erfahrung wurde der niedrigste Mittelwert von 10 erreicht, in der Kategorie schwer bis extremschwer wurde der höchste Mittelwert von 12 erzielt.

Körperlicher Missbrauch	Unauffällig	Leicht bis mittel	Mittel bis schwer	Schwer bis extrem schwer
Erzielter Mittelwert HAMD 17	17	17	17	16
Erzielter Mittelwert MADRS	23	25	20	21
Erzielter Mittelwert BDI	20	20	17	22

Körperlicher Missbrauch	Unauffällig	Leicht bis mittel	Mittel bis schwer	Schwer bis extrem schwer
Erzielter Mittelwert PSS	34	34	37	37
Erzielter Mittelwert PSQI	11	12	11	11

Tabelle 21 Schweregrad körperlicher Missbrauch CTQ im Vergleich zu den erzielten Mittelwerten der Punktzahlen der anderen, verwendeten Fragebögen

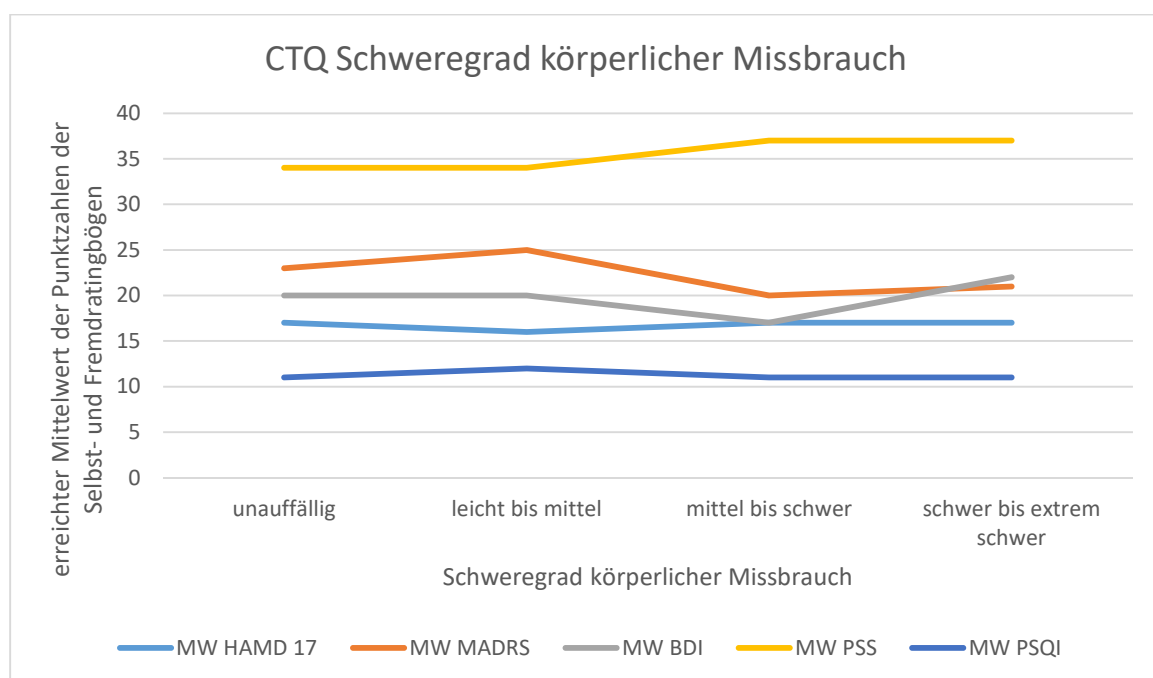


Abbildung 46 CTQ Schweregrad körperlicher Missbrauch im Vergleich zu den erzielten Mittelwerten (MW) der anderen, verwendeten Fragebögen

In Tabelle 21 und Abbildung 46 zeigten sich, dass in den Fragebögen HAMD 17, BDI und PSS die höchsten Mittelwerte bei schwer bis extrem schwerem, körperlichem Missbrauch erzielt worden sind. Bei den Patienten ohne Erlebnisse eines physischen Missbrauchs waren die Mittelwerte in den Fragebögen PSS und PSQI am niedrigsten. Beim HAMD 17 wurden Patienten mit leicht bis mittlerer Missbrauchserfahrungen als leichtgradig depressiv klassifiziert (MW 16, Referenzbereich 9-16). In den Kategorien keine, mittlere bis extrem schwere Erfahrungen eines körperlichen Missbrauchs hingegen zeigte sich bei den Patienten eine mittelschwere Depression (MW: 17,

Referenzbereich: 17-24). Beim MADRS bestand bei allen Patienten unabhängig vom Vorliegen einer physischen Missbrauchserfahrung eine mittelschwere Depression (Referenzbereich: 20-34), wobei der höchste Mittelwert (25) bei leicht bis mittel schwerer körperlicher Missbrauchserfahrung erzielt worden war, gefolgt von keiner (23) und anschließend schwer bis extrem schwerem Missbrauch. Der niedrigste Mittelwert zeigte sich bei Patienten mit mittel bis schweren Missbrauch. Beim BDI bestanden ebenfalls unabhängig von Missbrauchserfahrungen bei nahezu allen Patienten eine mittelschwere Depression (Referenzbereich: 20-28), wobei die Mittelwerte mit Ausnahme eines mittel bis schweren Missbrauchs kontinuierlich in Abhängigkeit vom Schweregrad zunahmen. Der kleinste Mittelwert von 17 wurde bei einem mittel bis schweren Missbrauch erzielt, hier bestand laut BDI nur eine milde Depression (Referenzbereich: 14 – 19). In den Kategorien kein bis leichte Missbrauchserfahrungen waren die Mittelwerte identisch bei 20. Beim PSS zeigte sich in Abhängigkeit des Schweregrades eines körperlichen Missbrauchs eine Zunahme des wahrgenommenen Stresslevels (kein diagnostisches Instrument, daher keine Cut-off-Werte), wobei die Mittelwerte bei keinem und leichten Missbrauch sowie mittleren bis extrem schweren Erfahrungen identisch waren. Im PSQI bestanden bei allen Patienten eine verminderte Schlafqualität (Cut-off-Wert:5). In den Kategorien kein körperlichen Missbrauch, mittelschwer bis extrem schwerer Missbrauch waren die Mittelwerte bei 11 identisch, in der Kategorie leicht bis mittel wurde der höchste Mittelwert von 12 erzielt.

Körperliche Vernachlässigung	Unauffällig	Leicht bis mittel	Mittel bis schwer	Schwer bis extrem schwer
Erzielter Mittelwert HAMD 17	17	17	17	16
Erzielter Mittelwert MADRS	22	21	26	23
Erzielter Mittelwert BDI	19	20	23	22

Körperliche Vernachlässigung	Unauffällig	Leicht mittel	bis Mittel schwer	bis Schwer extrem schwer
Erzielter Mittelwert PSS	34	34	35	41
Erzielter Mittelwert PSQI	11	11	12	12

Tabelle 22 Schweregrad körperliche Vernachlässigung CTQ im Vergleich zu den erzielten Mittelwerten der Punktzahlen der anderen, verwendeten Fragebögen

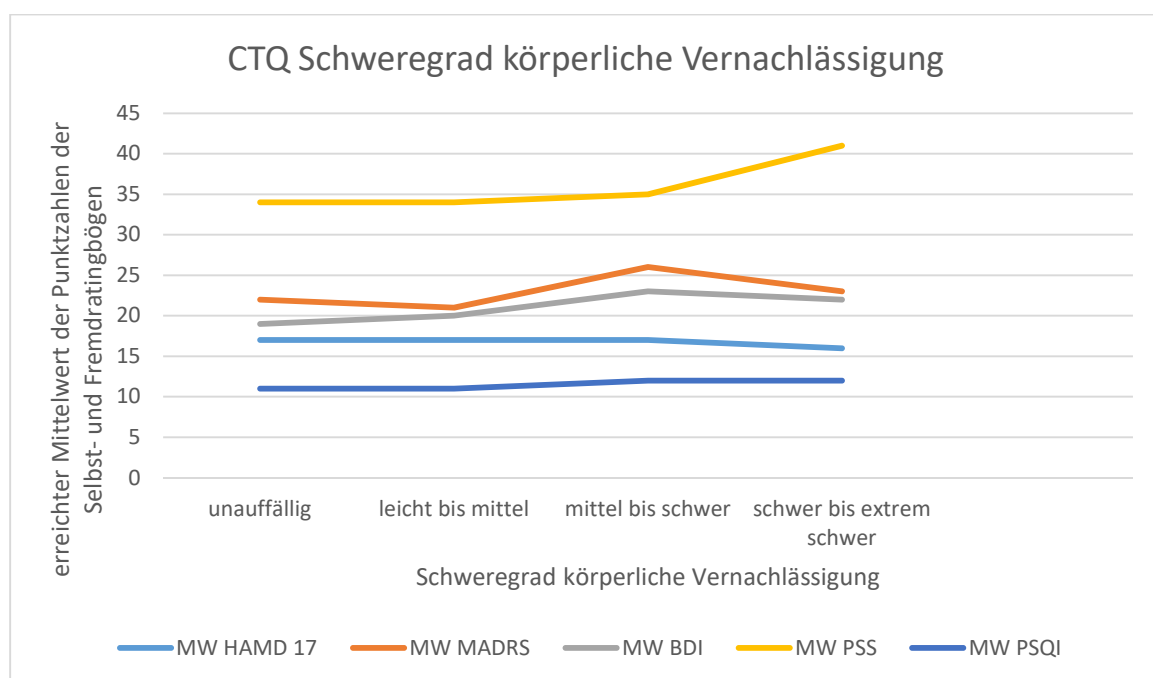


Abbildung 47 CTQ Schweregrad körperliche Vernachlässigung im Vergleich zu den erzielten Mittelwerten (MW) der anderen, verwendeten Fragebögen

In Tabelle 22 und Abbildung 47 zeigten sich, dass bei den Fragebögen PSS und PSQI die höchsten Mittelwerte bei schwer bis extrem schwerer, körperlicher Vernachlässigung erzielt worden sind. Bei den Patienten ohne Erlebnisse einer physischen Vernachlässigung waren die Mittelwerte in den Fragebögen BDI, PSS und PSQI am niedrigsten und somit die geringste, depressive Symptomatik ausgebildet. Beim HAMD 17 wurden Patienten ohne diese Vernachlässigungserfahrungen sowie bei leicht bis mittlerer und mittel bis schwerer Vernachlässigung als mittelgradig depressiv klassifiziert (MW 17, Referenzbereich 17-22). In der Kategorien schwer bis

extrem schwerer Erfahrung einer körperlichen Vernachlässigung hingegen zeigte sich bei den Patienten eine leichtgradige Depression (MW: 16, Referenzbereich: 9-16). Beim MADRS bestand bei allen Patienten unabhängig vom Vorliegen einer körperlichen Vernachlässigung eine mittelschwere Depression (Referenzbereich: 20-34), wobei der höchste Mittelwert (26) bei mittel bis schwerer physischer Vernachlässigungserfahrung erzielt worden ist, gefolgt von schwer bis extrem schwerer (MW 23) und keiner Vernachlässigung (MW 22). Der niedrigste Mittelwert von 21 wurde bei leichter bis mittelschwer Vernachlässigungserfahrung erzielt. Beim BDI bestanden ebenfalls unabhängig vom Schweregrad bei allen Patienten mit Vernachlässigungserfahrung eine mittelschwere Depression (Referenzbereich: 20-28), wobei die Mittelwerte kontinuierlich in Abhängigkeit vom Schweregrad bis zur mittel bis schweren Erfahrung zunahmen und bei schwer bis extrem schweren Erfahrungen wieder fallend waren (jedoch höherer Wert als bei leichter physischer Vernachlässigung). Beim PSS zeigte sich in Abhängigkeit des Schweregrades der physischen Vernachlässigung eine Zunahme des wahrgenommenen Stresslevels (kein diagnostisches Instrument, daher keine Cut-off-Werte). Die Mittelwerte bei keiner und leicht bis mittelgradiger Vernachlässigung waren identisch. Im PSQI bestanden bei allen Patienten eine verminderte Schlafqualität (Cut-off-Wert:5). In den Kategorien keine körperliche Vernachlässigung bis leichte waren die Mittelwerte bei 11 identisch, bei mittel bis schwerer Erfahrung und schwer bis extrem schwer wurden die höchsten Mittelwerte von 12 erzielt.

Sexueller Missbrauch	Unauffällig	Leicht bis mittel	Mittel bis schwer	Schwer bis extrem schwer
Erzielter Mittelwert HAMD 17	17	16	17	22
Erzielter Mittelwert MADRS	22	22	24	28
Erzielter Mittelwert BDI	19	21	19	30

Sexueller Missbrauch	Unauffällig	Leicht mittel	bis Mittel schwer	bis Schwer extrem schwer
Erzielter Mittelwert PSS	34	33	37	39
Erzielter Mittelwert PSQI	11	10	10	9

Tabelle 23 Schweregrad sexueller Missbrauch CTQ im Vergleich zu den erzielten Mittelwerten der Punktzahlen der anderen, verwendeten Fragebögen

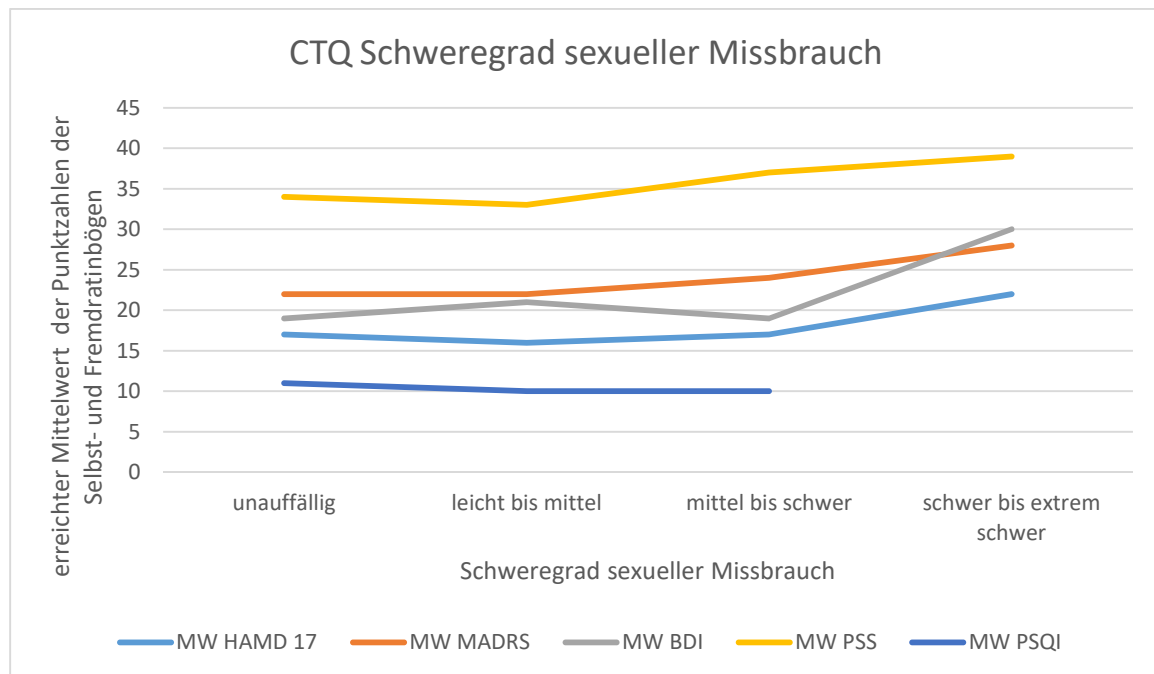


Abbildung 48 CTQ Schweregrad sexueller Missbrauch im Vergleich zu den erzielten Mittelwerten (MW) der anderen, verwendeten Fragebögen

In Tabelle 23 und Abbildung 48 zeigte sich, dass mit Ausnahme des Fragebogens PSQI die höchsten Mittelwerte bei schwer bis extrem schweren, sexuellen Missbrauch erzielt worden sind. Bei den Patienten ohne Erlebnisse eines sexuellen Missbrauchs waren in den Fragebögen MADRS und BDI die Mittelwerte am niedrigsten und somit die geringste, depressive Symptomatik ausgebildet. Beim HAMD 17 wurden Patienten mit leicht bis mittelschwerer Missbrauchserfahrungen als leichtgradig depressiv

klassifiziert (MW 16, Referenzbereich 9-16). In den Kategorien keine, mittel bis extrem schwere Erfahrungen eines sexuellen Missbrauchs hingegen zeigte sich bei den Patienten eine mittelschwere Depression (MW: 17-22, Referenzbereich: 17-24). Die Mittelwerte sind von leicht bis extrem schwerer Missbrauchserfahrung kontinuierlich zunehmend. Beim MADRS bestand bei allen Patienten unabhängig vom Vorliegen einer sexuellen Missbrauchserfahrung eine mittelschwere Depression (Referenzbereich: 20-34), wobei die Mittelwerte kontinuierlich je nach Schweregrad des Missbrauchs zunehmend waren. Beim BDI bestand bei allen Patienten mit keiner und mittelschwerer Missbrauchserfahrung eine milde Depression (Referenzbereich: 14-19), bei Patienten mit leicht bis mittelschweren Missbrauchserlebnissen eine mittelschwere und bei extrem schweren Missbrauch sogar eine schwere Depression (MW: 30, Referenzbereich 29-63). In den Kategorien keine und mittel bis schwer waren die Mittelwerte identisch. Beim PSS zeigte sich bei leichter bis extrem schwerer Missbrauchserfahrung eine Zunahme des wahrgenommenen Stresslevels (kein diagnostisches Instrument, daher keine Cut-off-Werte). Im PSQI bestanden bei allen Patienten eine verminderte Schlafqualität (Cut-off-Wert:5). Der höchste Mittelwert wurde bei keiner Missbrauchserfahrung, der niedrigste bei extrem schwerem Missbrauch erzielt.

4.3 Laborparameter

Bei der Darstellung der Ergebnisse erfolgte eine Aufteilung in die entsprechenden Zentren. Bei der Gesamtbewertung der Ergebnisse war eine Unterteilung in die entsprechenden Zentren nicht sinnvoll, da in diesem Fall die Anzahl der Patienten zu gering war, um statistische aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten. Daher wurden der Mittel- und der p-Wert anhand der Gesamtpatientenzahl bewertet. Zur Berechnung der p-Werte wurde ein Kruskal-Wallis-Test verwendet (siehe 3.6).

4.3.1 MIF

Wie in Tabelle 24 dargestellt, ist der Mittelwert von Visite 1 zu Visite 2 gestiegen, in den Visiten 3 und 4 im Vergleich zu Visite 2 ist er jedoch wieder fallend und unterhalb

des Ausgangswertes in Visite 1. Die p-Werte zeigen keinen signifikanten Zusammenhang der Änderungen.

	Visite 1	Visite 2	Visite 3	Visite 4
Zentrum 1				
Anzahl	n = 8	n = 7	n = 5	n = 3
Mittelwert in pg/ml	4509	9154	5248	3400
Median in pg/ml	3794	7362	5145	3400
Standardabweichung in pg/ml	2693	6537	3101	3220
Minimum in pg/ml	1877	2306	1682	1123
Maximum in pg/ml	10358	23368	10070	5677
p-Wert im Vergleich zu Visite 1		0,4289	0,406	0,3173
Zentrum 2				
Anzahl	n = 24	n = 16	n = 0	n = 0
Mittelwert in pg/ml	3049	4985		
Median in pg/ml	2032	2988		
Standardabweichung in pg/ml	2506	4234		
Minimum in pg/ml	694	743		
Maximum in pg/ml	9030	14745		
p-Wert im Vergleich zu Visite 1		0,453		
Zentrum 3				
Anzahl	n = 43	n = 42	n = 8	n = 3
Mittelwert in pg/ml	8231	7740	4874	5418
Median in pg/ml	7778	6154	4272	5015
Standardabweichung in pg/ml	3770	4479	3295	3038

	Visite 1	Visite 2	Visite 3	Visite 4
Minimum in pg/ml	1836	117	200	2602
Maximum in pg/ml	17851	19525	11454	8638
p-Wert im Vergleich zu Visite 1		0,4695	0,4232	0,3679
Gesamte Patientenanzahl				
Anzahl	n = 75	n = 65	n = 13	n = 6
Mittelwert in pg/ml	6098	7201	5018	4611
Median in pg/ml	5312	5844	4542	5015
Standardabweichung in pg/ml	4060	4827	3094	2904
Minimum in pg/ml	694	117	200	1123
Maximum in pg/ml	17851	23368	11454	8638
p-Wert im Vergleich zu Visite 1		0,4763	0,4433	0,406

Tabelle 24 Verlauf MIF in allen Zentren

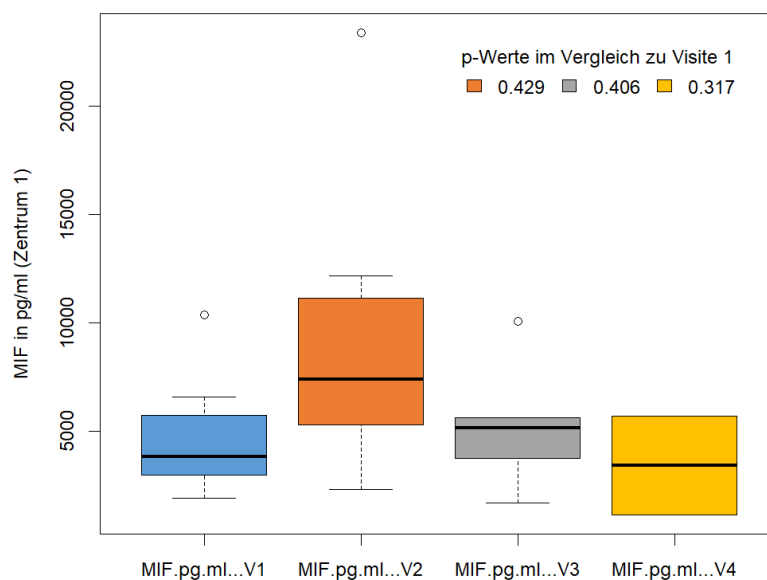


Abbildung 49 MIF Visite 1 bis Visite 4, Zentrum 1

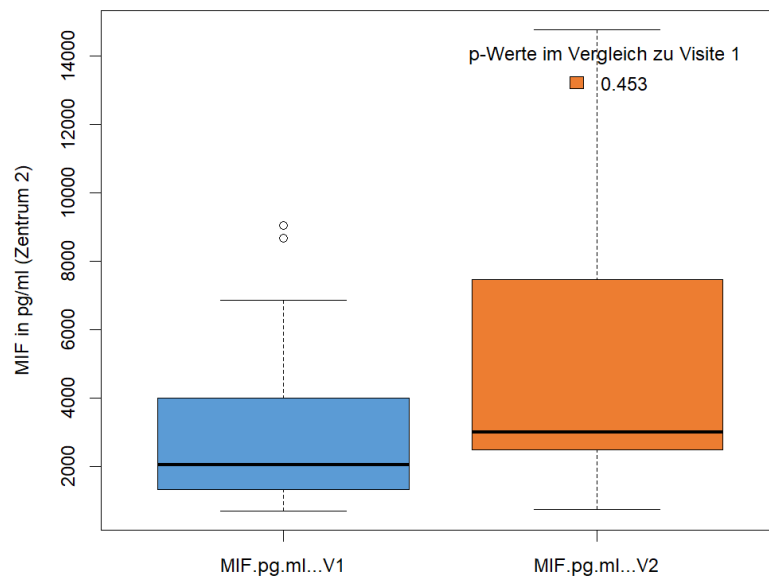


Abbildung 50 MIF Visite 1 und Visite 2, Zentrum 2

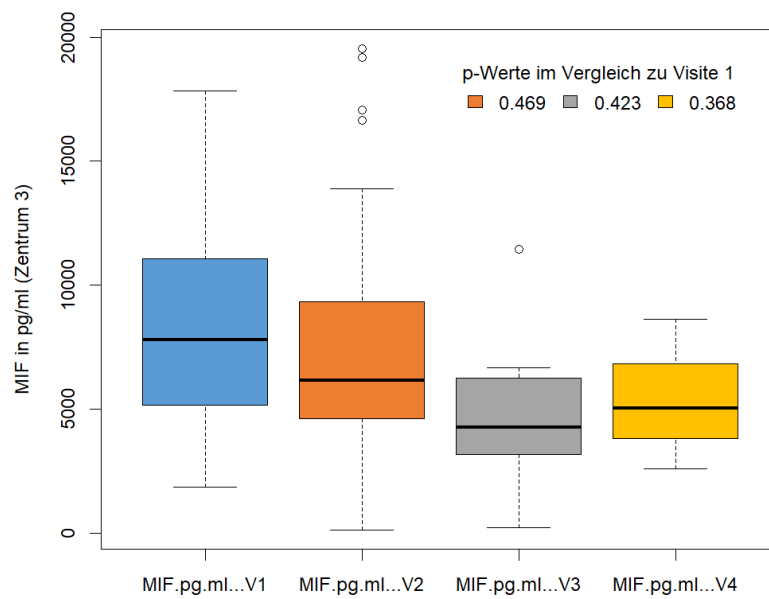


Abbildung 51 MIF Visite 1 bis Visite 4, Zentrum 3

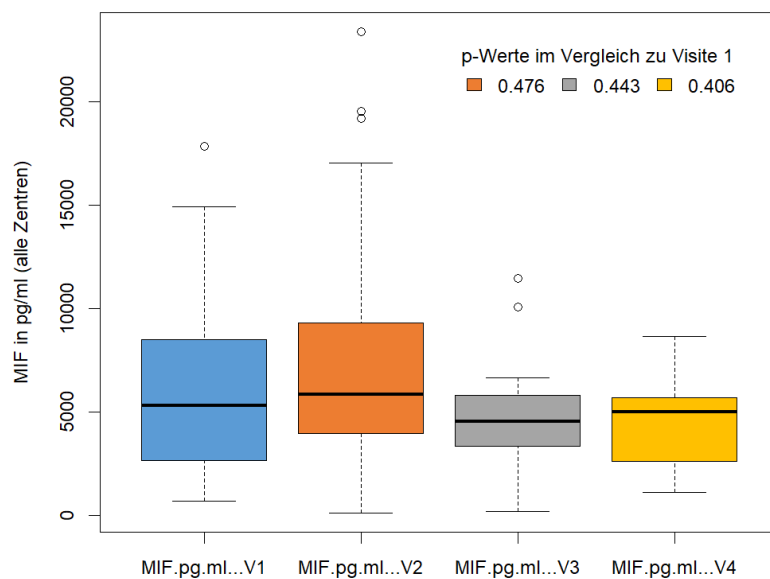


Abbildung 52 MIF Visite 1 bis Visite 4, gesamte Patienten

4.3.2 hslL-6

Wie in Tabelle 25 dargestellt, ist der Mittelwert von Visite 1 zu Visite 2 fast identisch, in den Visiten 3 und 4 ist er fallend und deutlich geringer als der Ausgangswert in Visite 1. Die p-Werte zeigen keinen signifikanten Zusammenhang der Änderungen.

	Visite 1	Visite 2	Visite 3	Visite 4
Zentrum 1				
Anzahl	n = 8	n = 7	n = 5	n = 3
Mittelwert in pg/ml	1,37	1,76	3,27	1,17
Median in pg/ml	0,50	0,92	1,49	0,70
Standardabweichung in pg/ml	2,07	1,76	3,94	1,04
Minimum in pg/ml	0,14	0,40	0,53	0,44
Maximum in pg/ml	6,31	4,94	9,97	2,37
p-Wert im Vergleich zu Visite 1		0,4289	0,406	0,3679

	Visite 1	Visite 2	Visite 3	Visite 4
Zentrum 2				
Anzahl	n = 24	n = 16	n = 0	n = 0
Mittelwert in pg/ml	1,43	1,25		
Median in pg/ml	1,03	1,05		
Standardabweichung in pg/ml	1,19	0,72		
Minimum in pg/ml	0,37	0,45		
Maximum in pg/ml	4,13	2,82		
p-Wert im Vergleich zu Visite 1		0,4514		
Zentrum 3				
Anzahl	n = 43	n = 42	n = 8	n = 3
Mittelwert in pg/ml	2,43	2,51	0,55	0,90
Median in pg/ml	1,41	1,39	0,64	0,78
Standardabweichung in pg/ml	2,77	2,82	0,32	0,80
Minimum in pg/ml	0,15	0,00	0,10	0,17
Maximum in pg/ml	11,23	12,28	0,92	1,76
p-Wert im Vergleich zu Visite 1		0,4699	0,4289	0,3679
Gesamte Patientenanzahl				
Anzahl	n = 75	n = 65	n = 13	n = 6
Mittelwert in pg/ml	2,00	2,09	1,60	1,04
Median in in pg/ml	1,03	1,26	0,74	0,74
Standardabweichung in pg/ml	2,35	2,37	2,67	0,84
Minimum in pg/ml	0,14	0,00	0,10	0,17
Maximum in pg/ml	11,23	12,28	9,97	2,37

	Visite 1	Visite 2	Visite 3	Visite 4
p-Wert im Vergleich zu Visite 1		0,4763	0,4457	0,4159

Tabelle 25 Verlauf hslL-6 in allen Zentren

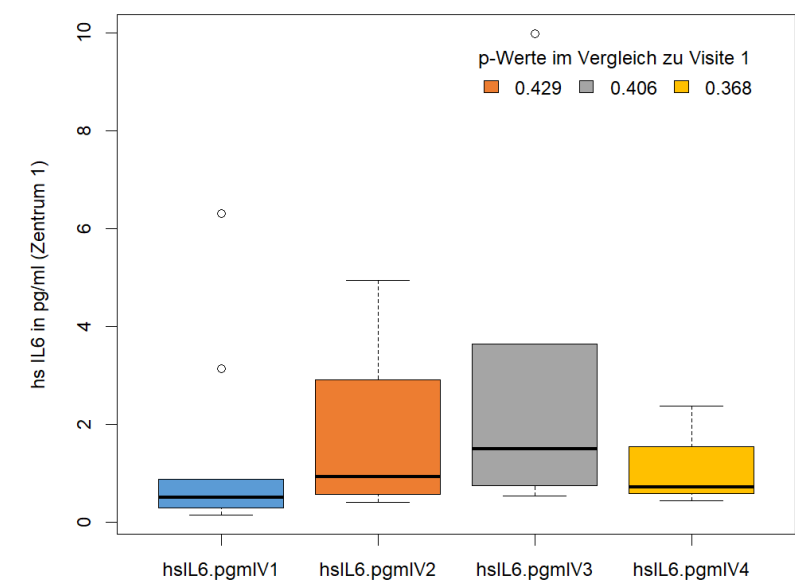


Abbildung 53 hslL-6 Visite 1 bis Visite 4, Zentrum 1

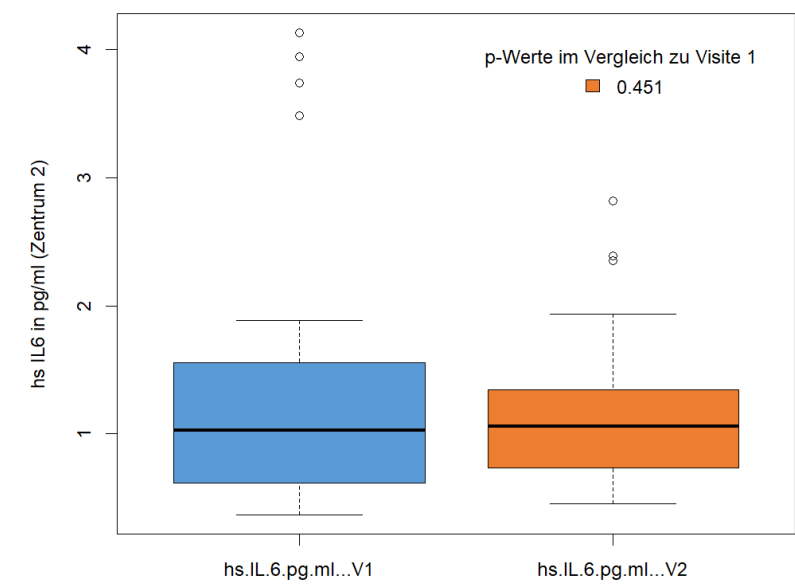


Abbildung 54 hslL-6 Visite 1 und Visite 2, Zentrum 2

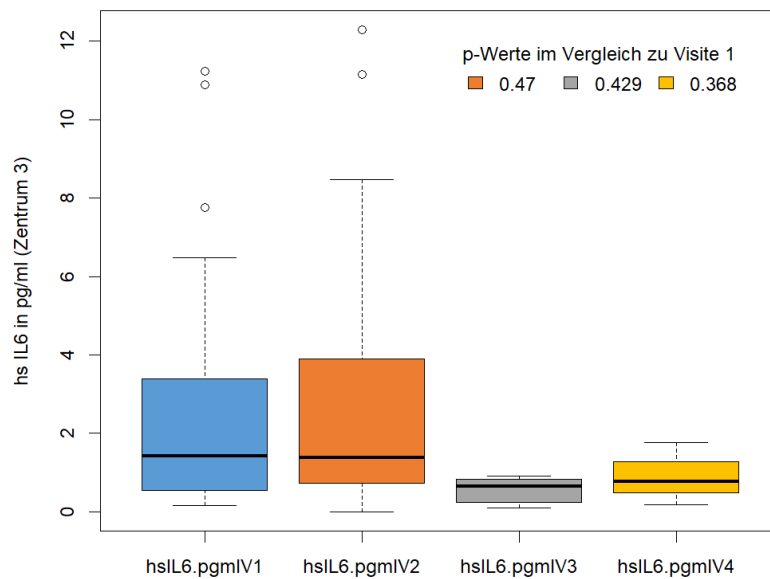


Abbildung 55 hsIL-6 Visite 1 bis Visite 4, Zentrum 3

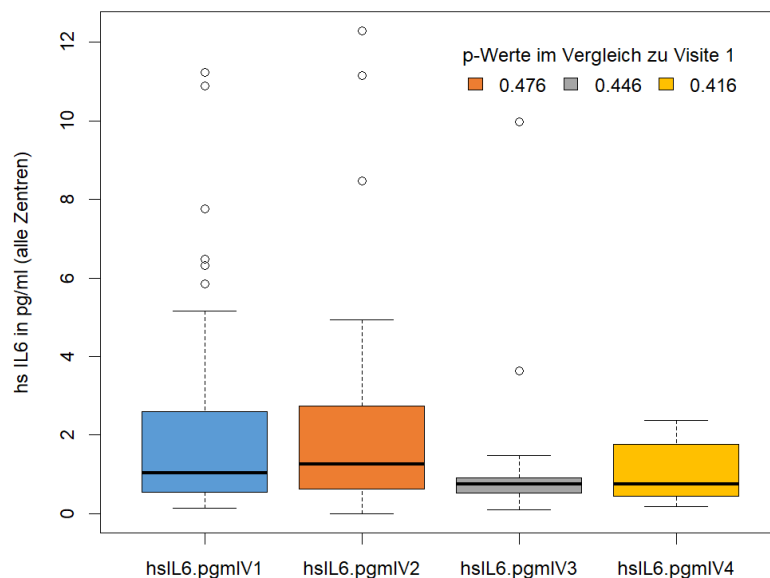


Abbildung 56 hsIL-6 Visite 1 bis Visite 4, gesamte Patienten

4.3.3 hsTNF- α

Wie in Tabelle 26 dargestellt, ist der Mittelwert von Visite 1 zu Visite 4 kontinuierlich zunehmend. Die p-Werte zeigen keinen signifikanten Zusammenhang der Änderungen.

	Visite 1	Visite 2	Visite 3	Visite 4
Zentrum 1				
Anzahl	n = 8	n = 7	n = 5	n = 3
Mittelwert in pg/ml	1,63	1,91	1,69	4,73
Median in pg/ml	1,48	1,26	1,54	2,03
Standardabweichung in pg/ml	1,39	2,08	1,48	4,72
Minimum in pg/ml	0,28	0,36	0,21	1,97
Maximum in pg/ml	4,91	6,65	4,00	10,18
p-Wert im Vergleich zu Visite 1		0,4289	0,406	0,3679
Zentrum 2				
Anzahl	n = 24	n = 16	n = 0	n = 0
Mittelwert in pg/ml	0,69	0,58		
Median in pg/ml	0,41	0,38		
Standardabweichung in pg/ml	0,73	0,64		
Minimum in pg/ml	0,09	0,01		
Maximum in pg/ml	2,82	2,37		
p-Wert im Vergleich zu Visite 1		0,4497		
Zentrum 3				
Anzahl	n = 43	n = 42	n = 8	n = 3
Mittelwert in pg/ml	1,22	1,58	4,90	4,12
Median in in pg/ml	0,73	0,77	4,03	2,59
Standardabweichun in pg/ml g	1,57	3,23	5,38	3,52
Minimum in pg/ml	0,15	0,04	0,01	1,63
Maximum in pg/ml	8,19	19,15	17,21	8,15

	Visite 1	Visite 2	Visite 3	Visite 4
p-Wert im Vergleich zu Visite 1		0,4703	0,4289	0,3679
Gesamte Patientenanzahl				
Anzahl	n = 75	n = 65	n = 13	n = 6
Mittelwert in pg/ml	1,10	1,39	3,67	4,43
Median in in pg/ml	0,69	0,67	2,05	2,31
Standardabweichung in pg/ml	1,36	2,72	4,50	3,74
Minimum in pg/ml	0,09	0,01	0,01	1,63
Maximum in pg/ml	8,19	19,15	17,21	10,18
p-Wert im Vergleich zu Visite 1		0,4054	0,4457	0,4159

Tabelle 26 Verlauf hsTNF- α in allen Zentren

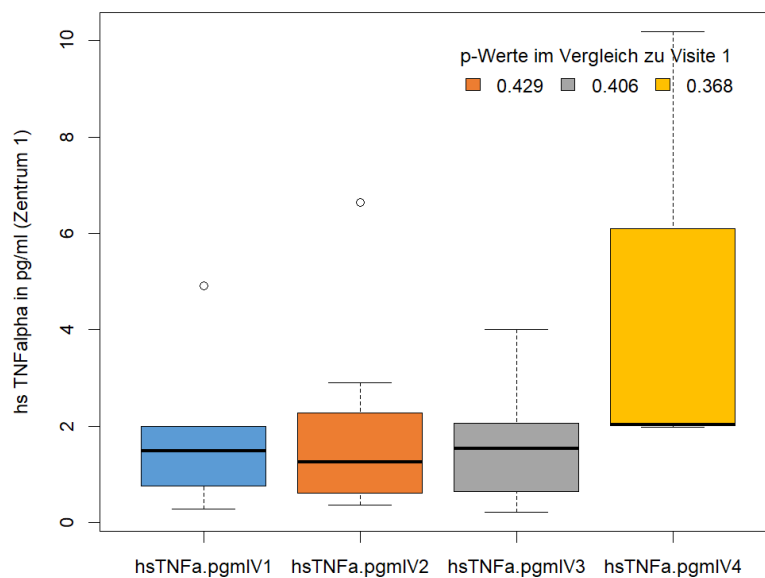


Abbildung 57 hsTNF- α Visite 1 bis Visite 4, Zentrum 1

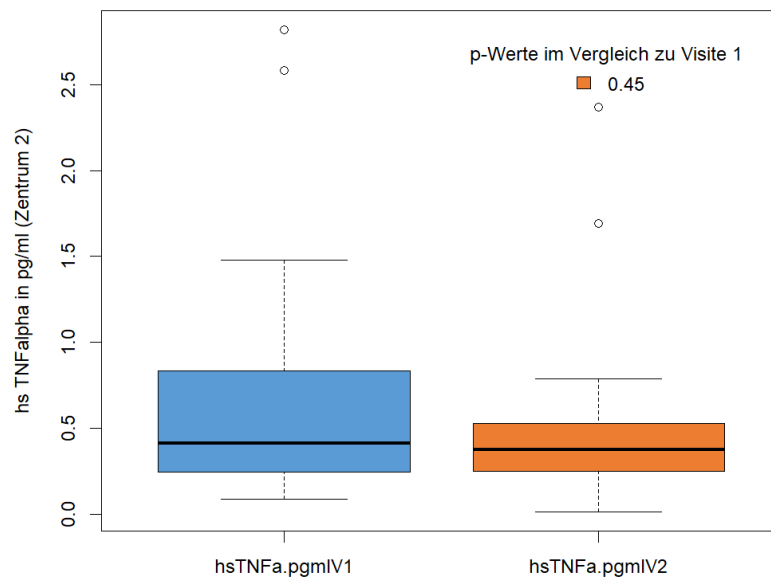


Abbildung 58 hsTNF- α Visite 1 und Visite 2, Zentrum 2

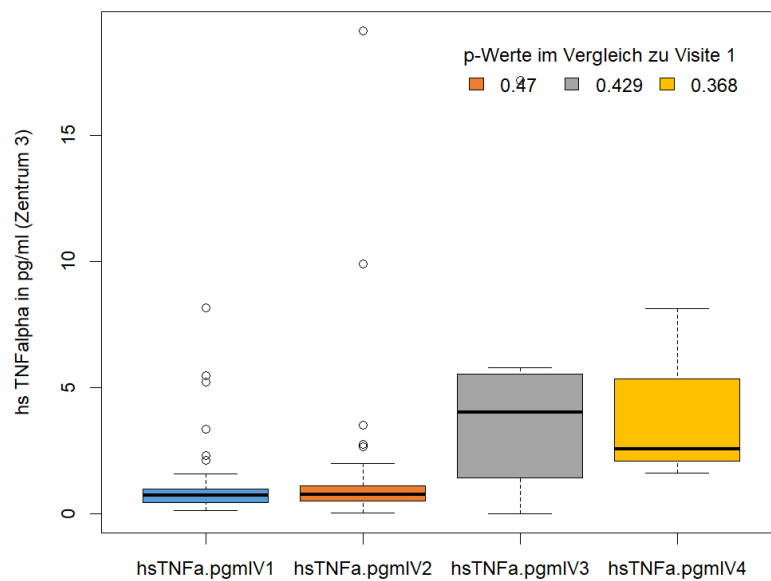


Abbildung 59 hsTNF- α Visite 1 bis Visite 4, Zentrum 3

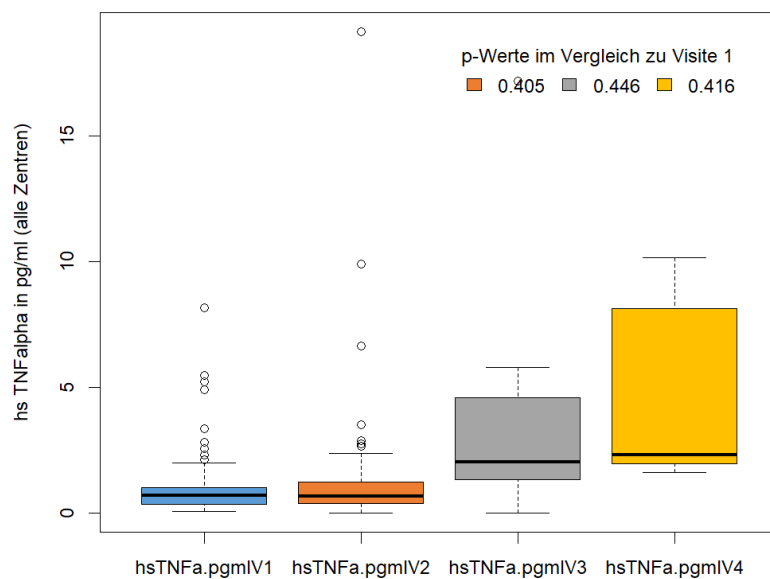


Abbildung 60 hsTNF-α Visite 1 bis Visite 4, gesamte Patienten

4.3.4 hsCRP

Wie in Tabelle 27 dargestellt, ist der Mittelwert von Visite 1 zu Visite 2 fast identisch, in den Visiten 3 und 4 ist der Mittelwert fallend und deutlich geringer als der Ausgangswert in Visite 1. Die p-Werte zeigen keinen signifikanten Zusammenhang der Änderungen.

	Visite 1	Visite 2	Visite 3	Visite 4
Zentrum 1				
Anzahl	n = 8	n = 7	n = 5	n = 3
Mittelwert in ng/ml	1449	3083	4339	343
Median in ng/ml	310	718	561	469
Standardabweichung in ng/ml	3392	6358	8449	298
Minimum in ng/ml	0,00	2,28	5,87	3,04
Maximum in ng/ml	10470	18667	19428	558

	Visite 1	Visite 2	Visite 3	Visite 4
p-Wert im Vergleich zu Visite 1		0,4289	0,406	0,3679
Zentrum 2				
Anzahl	n = 24	n = 16	n = 0	n = 0
Mittelwert in ng/ml	5804	5206		
Median in in ng/ml	1888	2024		
Standardabweichung in ng/ml	7134	6959		
Minimum in ng/ml	110	840		
Maximum in ng/ml	24526	25357		
p-Wert im Vergleich zu Visite 1		0,453		
Zentrum 3				
Anzahl	n = 43	n = 42	n = 8	n = 3
Mittelwert in ng/ml	5420	5441	3920	349
Median in ng/ml	3155	2364	562	241
Standardabweichung in ng/ml	6817	7740	8670	411
Minimum in ng/ml	4,60	1,84	0,00	2,59
Maximum in ng/ml	27425	31201	25123	804
p-Wert im Vergleich zu Visite 1		0,4699	0,4289	0,3679
Gesamte Patientenanzahl				
Anzahl	n = 75	n = 65	n = 13	n = 6
Mittelwert in ng/ml	5066	5095	4081	346
Median in ng/ml	1835	2007	561	355

	Visite 1	Visite 2	Visite 3	Visite 4
Standardabweichung in ng/ml	6682	7329	8227	321
Minimum in ng/ml	0,00	1,84	0,00	2,59
Maximum in ng/ml	27425	31201	25123	804
p-Wert im Vergleich zu Visite 1		0,4765	0,4457	0,4159

Tabelle 27 Verlauf hsCRP in allen Zentren

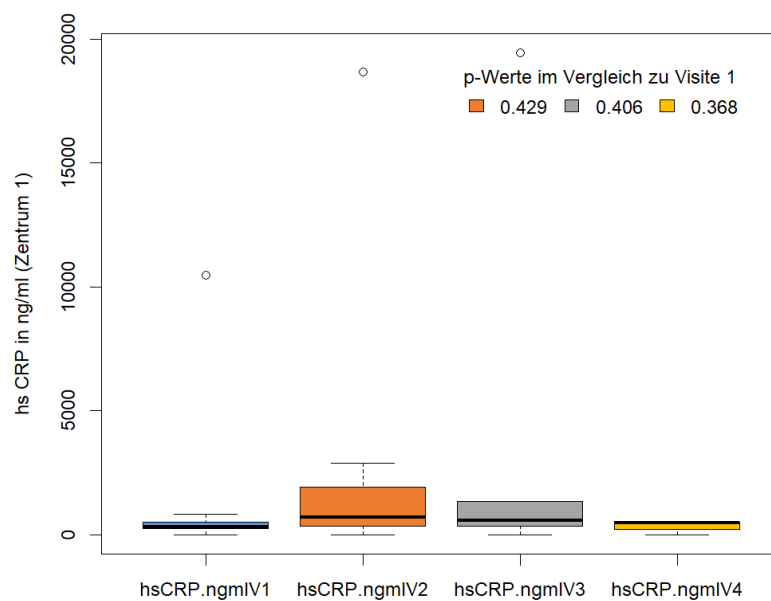


Abbildung 61 hsCRP Visite 1 bis Visite 4, Zentrum 1

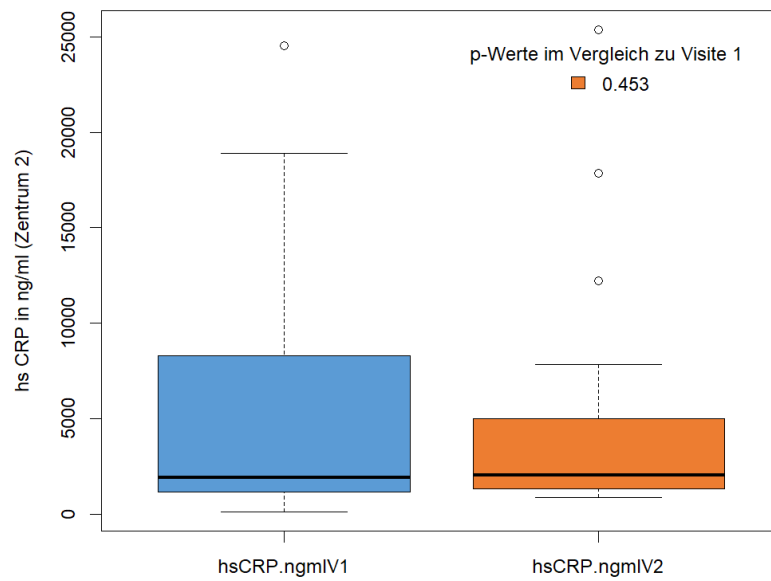


Abbildung 62 hsCRP Visite 1 und Visite 2, Zentrum 2

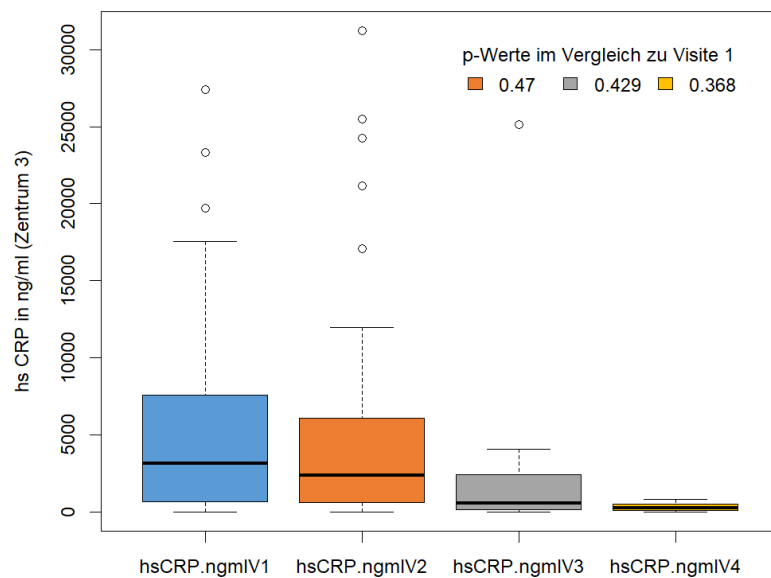


Abbildung 63 hsCRP Visite 1 bis Visite 4, Zentrum 3

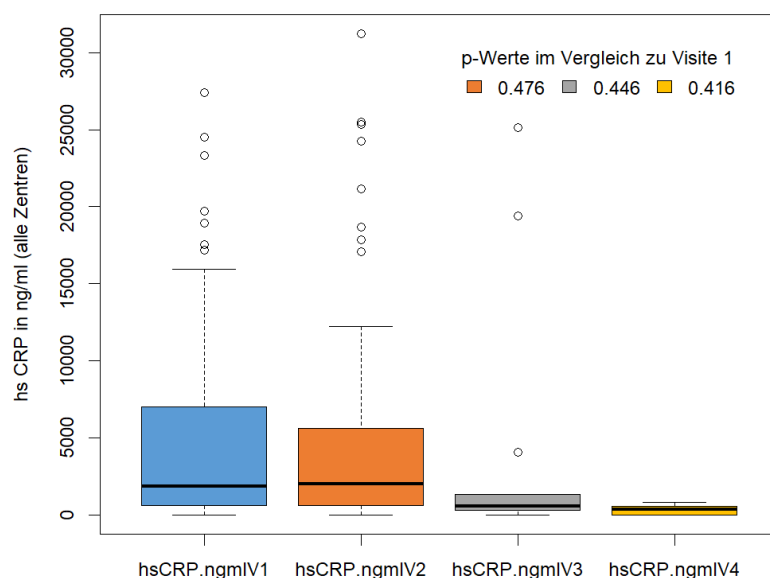


Abbildung 64 hsCRP Visite 1 bis Visite 4, gesamte Patienten

4.4 Korrelation zwischen Ergebnis Fragebögen und Blutparametern

Die Berechnung der Korrelation erfolgte nach Spearman (siehe 3.6). Bildlich ist der Verlauf der einzelnen Parameter in den vorangegangenen Boxplots zu sehen. Die Größe der Stichprobe der Korrelationsberechnung wurde auf die Patienten eingeschränkt, die in allen jeweils relevanten Visitenpaaren anwesend waren.

Da der CTQ nur in Visite 1 genutzt wurde und einen konstanten Wert über alle Visiten darstellt, kann eine Änderung dessen nicht in Korrelation zu einer Änderung der Immunparametern gestellt werden.

4.4.1 Korrelation Visite 1 und Visite 2

Eine Auswertung nach Spearman, wie in Tabelle 28 dargestellt, zeigte keine statistisch signifikante Korrelation zwischen den Immunparametern und den Ergebnissen der Fragebögen zwischen Visite 1 und 2. Der kleinste p-Wert liegt bei 0,22. Es gab keine Korrelation zwischen den Laborwerten und dem Fragebogenverlauf (Werte zwischen -0,1 und 0,15).

Außerdem gab es, wie in Abbildung 65 dargestellt, keine Korrelation zwischen den einzelnen Immunparametern (Werte zwischen -0,2 und 0). Es zeigte sich aber eine positive Korrelation zwischen den einzelnen Fragebogenverläufen (Werte zwischen 0,3 und 0,7).

V2 - V1	HAMD17	MADRS	BDI	PSQI	PSS
MIF	r = -0.0479 (p 0.7117)	r = 0.0426 (p0.7425)	r = 0.0621 (p0.6340)	r = -0.0542 (p0.6757)	r = 0.1161 (p 0.3677)
hsIL6	r = -0.0282 (p0.8276)	r = 0.0253 (p0.8454)	r = -0.1077 (p0.4086)	r = -0.0381 (p0.7692)	r = 0.1102 (p0.3935)
TNF- α	r = 0.1212 (p0.3479)	r = 0.1548 (p0.2297)	r = -0.0375 (p0.7742)	r = 0.1111 (p0.3898)	r = -0.0344 (p0.7901)
CRP	r = 0.0587 (p0.6475)	r = 0.0377 (p0.7691)	r = 0.0481 (p0.7104)	r = 0.0617 (p0.6309)	r = -0.0343 (p0.7893)

Tabelle 28 Korrelation nach Spearman zwischen Fragebögen und Laborparametern zwischen Visite 1 und Visite 2

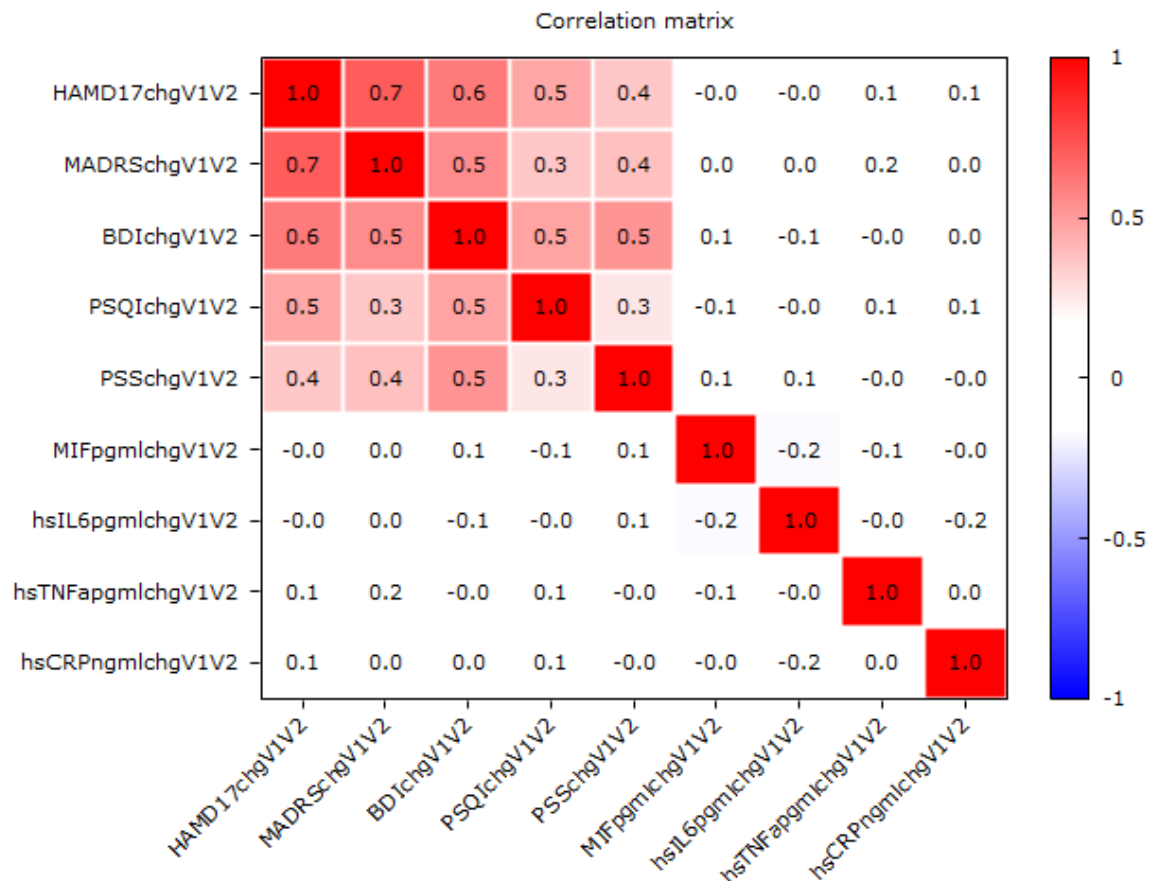


Abbildung 65 Korrelation nach Spearman zwischen Fragebögen und Laborparametern zwischen Visite 1 und Visite 2, je näher die Korrelation bei 1 respektive -1 Zunahme Intensivität Farbe, positive Korrelation Rot-, negative Korrelation Blaukodierung

4.4.2 Korrelation Visite 1 und Visite 3

Eine Auswertung nach Spearman, wie in Tabelle 29 dargestellt, zeigte keine statistisch signifikante Korrelation zwischen den Immunparametern und den Ergebnissen der Fragebögen zwischen Visite 1 und 3. Der kleinste p-Wert lag bei 0,12. Ausnahme war die Korrelation zwischen MIF und dem Fragebogen PSQI. Hier ergab sich ein p-Wert von 0,064, der fast signifikant war und als Trend zu werten ist.

Es gab eine negative Korrelation zwischen MIF, hs-IL6 und TNF- α und den Fragebogenverläufen (Werte zwischen -0,5 bis -0,0) und eine positive Korrelation

zwischen CRP und den Fragebogenverläufen (Werte zwischen 0,32 bis 0,43). Diese Korrelationen waren jedoch nicht signifikant.

Außerdem zeigte sich, wie in Abbildung 66 dargestellt, eine nicht signifikante, positive Korrelation zwischen den Immunparametern MIF, hs-IL6 und TNF- α (Werte zwischen 0,1 bis 0,4). Weiterhin bestand eine nicht signifikante, negative Korrelation zwischen CRP und den anderen Immunparametern (Werte zwischen -0,1 bis -0,59). Es zeigte sich ebenfalls eine deutlich positive Korrelation zwischen den einzelnen Fragebogenverläufen (Werte zwischen 0,7 bis 0,9).

V3 - V1	HAMD17	MADRS	BDI	PSQI	PSS
MIF	r = -0.0402 (p0.1958)	r = -0.4712 (p0.12220)	r = -0.2829 (p0.3730)	r = -0.5488 (p0.0646)	r = -0.3160 (p0.3170)
hsIL6	r = -0.2568 (p0.3969)	r = -0.0812 (p0.7921)	r = -0.2056 (p0.5005)	r = -0.1037 (p0.7360)	r = -0.1175 (p0.7021)
TNF- α	r = -0.0582 (p0.8501)	r = -0.0706 (p0.8188)	r = -0.3863 (p0.1923)	r = -0.0309 (p0.9201)	r = -0.2224 (p0.4652)
CRP	r = 0.4236 (p0.1492)	r = 0.3334 (p0.2656)	r = 0.4242 (p0.1485)	r = 0.4280 (p0.1446)	r = 0.3287 (p0.2728)

Tabelle 29 Korrelation nach Spearman zwischen Fragebögen und Laborparametern zwischen Visite 1 und Visite 3

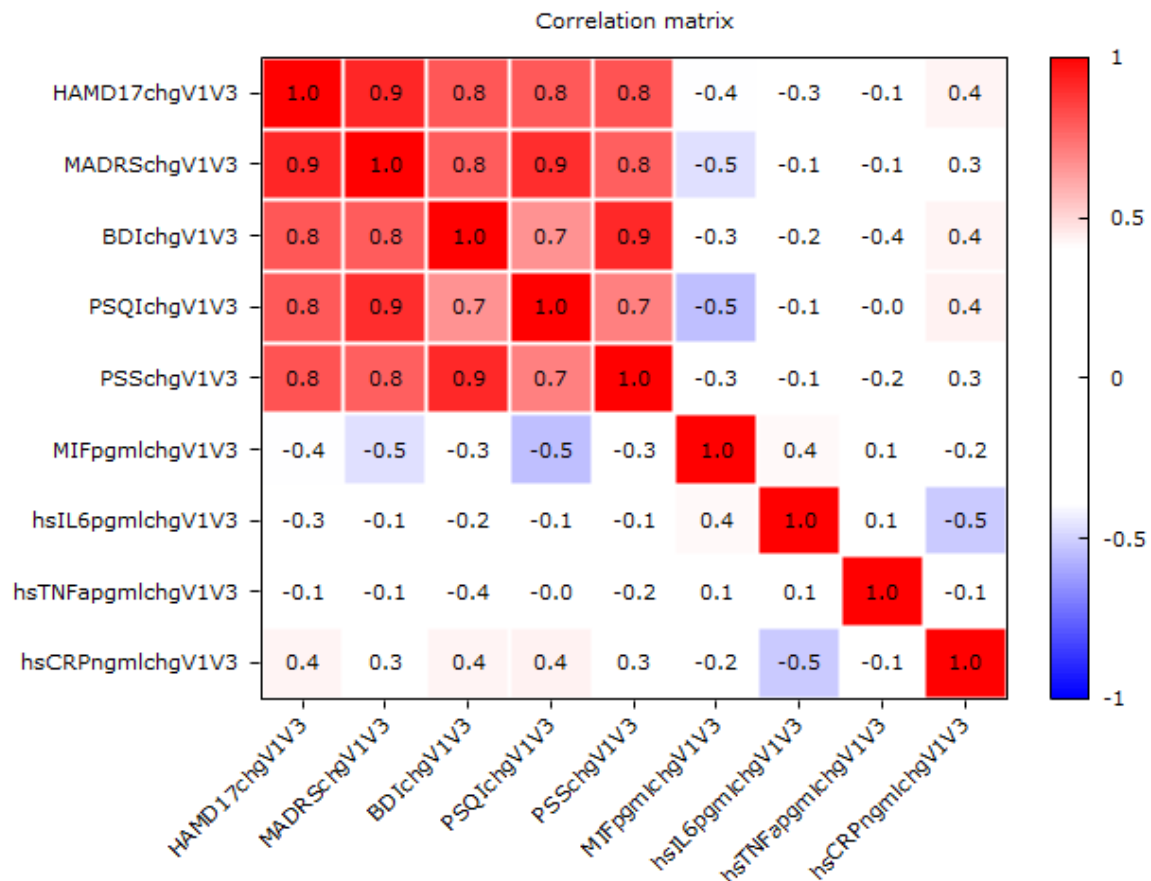


Abbildung 66 Korrelation nach Spearman zwischen Fragebögen und Laborparametern zwischen Visite 1 und Visite 3, je näher die Korrelation bei 1 respektive -1 Zunahme Intensivität Farbe, positive Korrelation Rot-, negative Korrelation Blaukodierung

4.4.3 Korrelation Visite 1 und Visite 4

Eine Auswertung nach Spearman, wie in Tabelle 30 dargestellt, zeigte nahezu keine statistisch signifikante Korrelation zwischen den Immunparametern und den Ergebnissen der Fragebögen zwischen Visite 1 und 4. Der kleinste p-Wert lag bei 0,12. Ausnahme waren die Korrelationen zwischen TNF- α und den Fragebögen MADRS und PSQI. Zwischen TNF- α und MADRS ergab sich ein p-Wert von 0,054, der fast signifikant war. Die Korrelation zwischen TNF- α und PSQI war statistisch signifikant bei einem p-Wert von 0,02.

Es gab, wie in Abbildung 67 dargestellt, eine positive Korrelation zwischen MIF und dem Fragebogenverläufen (Werte zwischen 0,2 bis 0,6) sowie zwischen TNF- α und den Fragebogenverläufen (Werte von 0,6 bis 0,9). Bei den Immunwerten CRP und hs-

IL-6 waren keine eindeutigen Korrelationen zu den Fragebogenverläufen erkennbar (Werte zwischen -0,4 bis 0,2).

Außerdem gab es, wie in Abbildung 67 dargestellt, keine eindeutige Korrelation zwischen den Immunparametern (Werte zwischen -0,5 bis 0,8). Es zeigte sich aber eine deutlich positive Korrelation zwischen den einzelnen Fragebogenverläufen (Werte zwischen 0,7 bis 1,0).

V4 - V1	HAMD17	MADRS	BDI	PSQI	PSS
MIF	r = 0.5947 (p0.2901)	r = 0.4244 (p0.4764)	r = 0.2885 (p0.6378)	r = 0.2691 (p0.6615)	r = 0.2042 (p0.7419)
hsIL6	r = 0.2235 (p0.6703)	r = 0.0736 (p0.8898)	r = -0.0380 (p0.9430)	r = -0.4279 (p0.3973)	r = 0.0988 (p0.8523)
TNF- α	r = 0.6071 (p0.2012)	r = 0.8029 (p0.0544)	r = 0.7075 (p0.1158)	r = 0.8731 (p0.0231)	r = 0.5861 (p0.2215)
CRP	r = 0.1688 (p0.7492)	r = -0.0287 (p0.9569)	r = 0.1021 (p0.8474)	r = -0.3313 (p0.5213)	r = 0.2023 (p0.7007)

Tabelle 30 Korrelation nach Spearman zwischen Fragebögen und Laborparametern zwischen Visite 1 und Visite 4

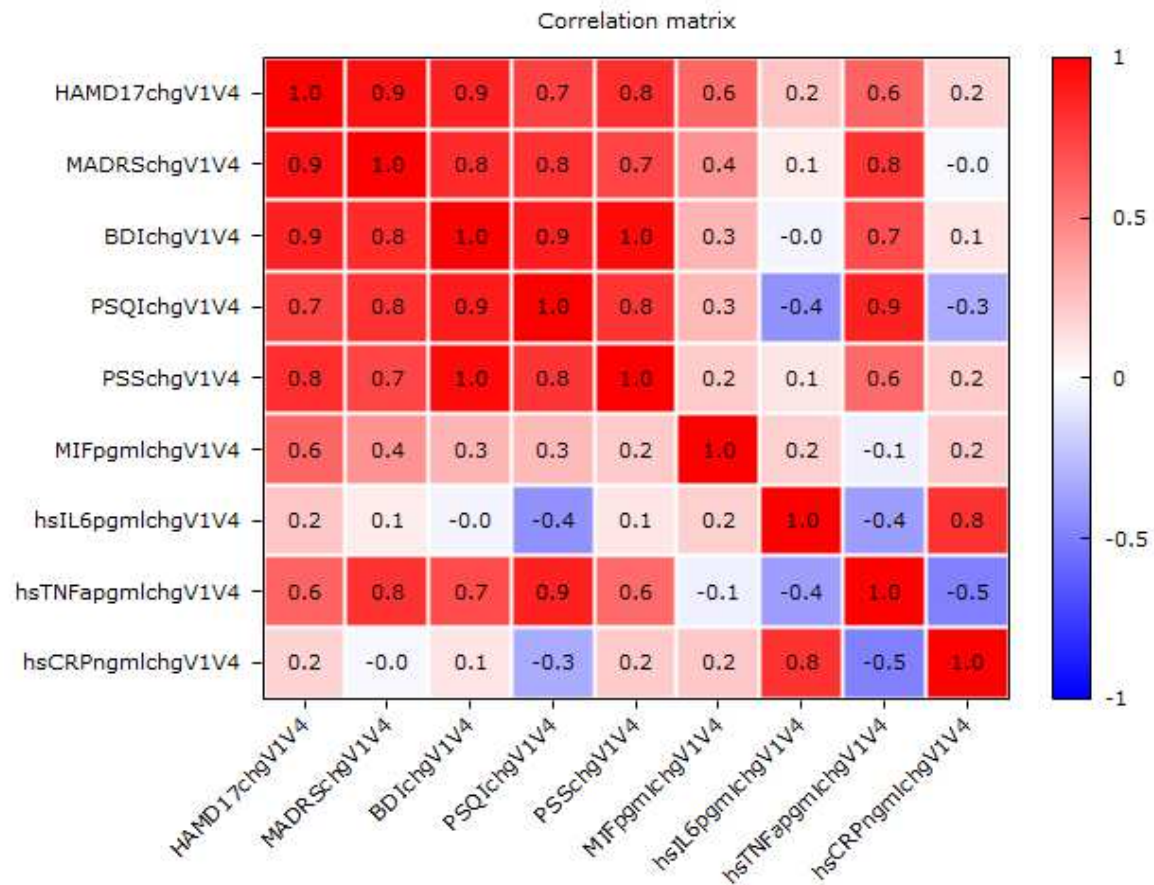


Abbildung 67: Korrelation nach Spearman zwischen Fragebögen und Laborparametern zwischen Visite 1 und Visite 4, je näher die Korrelation bei 1 respektive -1 Zunahme Intensivität Farbe, positive Korrelation Rot-, negative Korrelation Blaukodierung

5 Diskussion

5.1 Diskussion der Methoden

5.1.1 Studienkollektiv

Es wurden insgesamt 65 Patienten in die Studie eingeschlossen. Da der Einfluss der Psychotherapie auf die Zytokinlevel in dieser Studie untersucht werden sollte, war es entscheidend Faktoren, die die Entzündungsreaktion modulieren, als Ausschlusskriterien für das Patientenkollektiv zu wählen.

Auch andere psychiatrische Komorbiditäten wie Alkoholabusus (Heberlein et al., 2014) oder Schizophrenie (Chu et al., 2018) gehen mit einer erhöhten immunologischen Aktivität einher. Immunmodulierende Medikamente, kurz zurückliegende Infekte oder Autoimmunerkrankungen galten aus diesem Grund ebenfalls als Ausschlusskriterien. Auch Adipositas oder Schwangerschaft (Dibble et al., 2014) haben Einfluss auf das Immunsystem, sodass auch hier keine Studienteilnahme möglich war. So zeigen sich beispielsweise bei depressiven Patienten in Abhängigkeit vom Gewicht unterschiedliche Interleukine erhöht (Schmidt et al., 2014).

Ebenso war es entscheidend, Faktoren als Ausschlusskriterien zu wählen, die zu erniedrigten Zytokinlevel führen. Da eine mehrwöchige Einnahme von Psychopharmaka zur Senkung erhöhter Interleukinlevel bei Patienten mit Depression führt, wurden Patienten mit Psychopharmaka-Einnahme (außer Benzodiazepine) ausgeschlossen (Kim et al., 2002).

Insgesamt nahmen nur 6 Patienten an allen Follow up-Untersuchungen teil. 13 Weitere konnten zumindest bis zu Visite 3 in die Studie eingeschlossen werden. Die restlichen 44 Patienten nahmen nur an der ersten Follow up-Untersuchung teil. Die geringe Fallzahl und die begrenzte Teilnahme an allen Follow up-Untersuchungen sind als Limitation der Studie und ihrer Ergebnisse zu werten.

5.1.2 Fragebögen

Zur Beurteilung des Schweregrades der Depression, des Behandlungserfolges und zum Ausschluss anderer Komorbiditäten wurden Fragebögen (siehe 3.2) eingesetzt. Diese wurden von allen Studienteilnehmern nach einem vorher festgelegten Studienprotokoll beantwortet.

Zum Ausschluss anderer Komorbiditäten wurde das M.I.N.I. verwendet. Dieser Fragebogen ist ein wichtiges und valides Instrument, um in einem zeiteffektivem Interview psychiatrische Diagnosen in Anlehnung an DSM-IV und ICD-10 zu erfassen (Sheehan et al., 1998). Einige Krankheitsbilder, wie beispielsweise Dysthymie oder Bulimie, werden vergleichsweise zu anderen Screeningbögen seltener diagnostiziert (Sheehan et al., 1998). Das M.I.N.I. hat jedoch insgesamt eine hohe Reliabilität und wird international verwendet (Otsubo et al., 2005). Es gibt verschiedene Abwandlungsformen zum Beispiel eine Spezialisierung auf kinderpsychiatrische Erkrankungen (Sheehan et al., 2010).

In der ersten Visite erfolgte ein Screening auf Missbrauchseignisse in der Kindheit als mögliche ätiologische Faktoren, die zur Entstehung einer Depression beitragen. Für das Screening und zur Beurteilung des Schweregrades wurde der CTQ (siehe 3.2.5) genutzt. Er erfasst unter anderem körperlichen, psychischen als auch sexuellen Missbrauch. Die Qualität des Missbrauchs ist nur eingeschränkt erfasst. Beispielsweise bei den sexuellen Übergriffen erfolgt keine Erfassung, ob eine tatsächliche Penetration stattgefunden hat. Der Fragebogen bezieht sich auf die subjektive Einschätzung des Patienten. Die Beurteilung der körperlichen Vernachlässigung ist nur eingeschränkt verwertbar, da hier eine hohe Interkorrelation und eine geringe interne Inkonsistenz vorliegen (Klinitzke et al., 2012). Insgesamt hat der CTQ jedoch eine hohe Sensitivität und gilt als valides und wichtiges, klinisches Instrument (Bernstein et al., 1997).

Das BDI (siehe 3.2.4) wurde in allen Visiten zur Beurteilung des Schweregrades der Depression und zur Verlaufskontrolle des Behandlungserfolges genutzt. Das BDI ist ein international anerkannter Selbstbeurteilungsbogen. Nachteilig an dem Test ist eine eingeschränkte Abgrenzung zur Angststörung (Richter et al., 1998). Dies erfolgte jedoch bereits durch den M.I.N.I und ist deshalb für die Studie vernachlässigbar. Er

hat eine hohe Validität und Sensitivität und ist besonders geeignet zur Verlaufskontrolle nach erfolgter Therapie (Beck et al., 1988).

Auch die MADRS (siehe 3.2.3) wurde in allen Visiten eingesetzt, um den Schweregrad der Depression zu quantifizieren und den Therapieerfolg zu validieren. Es handelt sich um eine Fremdbeurteilungsskala, die in ihrer Sensitivität vergleichbar ist mit anderen Fremdbeurteilungsbögen wie dem HAMD 17 (Khan et al., 2002). Die Ergebnisse variieren in gewissem Maß in Abhängigkeit vom Untersucher, sodass ein spezielles Training und Übung des Untersuchers eine wichtige Voraussetzung sind (Schmidtke et al., 1988).

Die HAMD 17 (siehe 3.2.2) wurde ebenfalls in allen Visiten genutzt und gilt als die weltweit am meisten verwendete Fremdbeurteilungsskala. Auch hier ist ein vorangegangenes Training des Untersuchers notwendig, um vergleichbare und valide Ergebnisse zu erzielen (Muller and Dragicevic, 2003). Sie hat eine hohe Sensitivität und Spezifität zur Diagnosesicherung anhand der ICD-10-Kriterien (Melzer et al., 2012) und ist ebenfalls gut geeignet, um anhand von Cutoffwerten zwischen einer milden, moderaten und schweren Depression zu unterscheiden (Zimmerman et al., 2013).

Die PSS (siehe 3.2.6) gilt als valide Skala zur Selbstbeurteilung des aktuell wahrgenommenen Stresses, dem sich der Patient subjektiv ausgesetzt fühlt (Lee, 2012). Hohe Punktzahlen in der Skala korrelieren mit affektiven Symptomen (Pbert et al., 1992).

Der PSQI ist ein Selbstbeurteilungsbogen zur retrospektiven Beurteilung der Schlafqualität und Erfassung einer bestehenden Schlafstörung als somatisches Symptom der Depression. Er wird international eingesetzt und hat ebenfalls eine hohe Validität und Reliabilität (Carpenter and Andrykowski, 1998).

Zusammenfassend wurden für die Studie nur international anerkannte Beurteilungsbögen mit hoher Spezifität und Sensitivität eingesetzt. Kritisch zu sehen ist jedoch, dass die Fremdratings von unterschiedlichen Untersuchern durchgeführt wurden. Teilweise wurden die Follow-Up-Untersuchungen ebenfalls nicht von dem ursprünglichen Untersucher durchgeführt, sodass von einer bestimmten Varianz der untersucherabhängigen Einschätzung auszugehen ist. Jedoch wurden zur Beurteilung

des Schweregrades der Depression insgesamt 3 Fragebögen genutzt, um eine solide Einschätzung zu erlangen.

5.1.3 Blutproben

Die Blutentnahme erfolgte zu jeder Visite zwischen sieben bis zehn Uhr, um bei allen Patienten eine vergleichbare Cortisolkonzentration zu gewährleisten, da der Cortisolspiegel einem circadianen Rhythmus unterliegt. Dies war wichtig aufgrund der immunmodulierenden Wirkung von Cortisol. Die Proben sollten zwei Stunden bei Raumtemperatur gelagert werden, um Messunterschiede aufgrund von Temperaturschwankungen zu vermeiden. Dies war aus organisatorischen Gründen jedoch nicht immer möglich, da sie von den psychosomatischen Kliniken in das Labor der psychiatrischen Klinik der LMU in der Nussbaumstraße transportiert werden mussten. In seltenen Fällen wurden die Proben dadurch auch bis zu maximal 2,5 Stunden bei Raumtemperatur aufbewahrt. Anschließend wurden die Proben bei -80°C eingefroren. Die Bestimmung der Zytokine erfolgte mittels ELISA-Verfahren (siehe 3.5.1). Dabei handelt es sich um ein weltweit etabliertes und zuverlässiges Messverfahren (Lequin, 2005).

Grundlage dieser Studie ist das Wissen, dass Zytokine zu Verhaltensänderungen passend zu einer Depression führen können, so ist beispielsweise bei einer Immunzytokintherapie eine depressive Symptomatik eine oft beobachtete Nebenwirkung, die unter Antidepressivatherapie rückläufig ist (Dantzer et al., 2002). Nach diesen Erkenntnissen wurde in dieser Studie das Augenmerk auf die Folgen einer rein psychotherapeutischen Therapie auf die Zytokinlevel gelegt. Besonders die Zytokine IL-6 und TNF- α haben eine ausgeprägte proinflammatorische Wirkung, sie wurden bereits mehrfach in Studien untersucht und es ließen sich erhöhte Spiegel bei Patienten mit diagnostizierter Depression nachweisen (Dantzer et al., 1999). Aufgrund dieses Wissenstandes wurden IL-6 und TNF- α bewusst als Verlaufsparemeter für diese Studie gewählt. Dem Zytokin MIF wird aktuell eine zunehmende Bedeutung insbesondere zur möglichen Entwicklung neuer Antidepressiva zugemessen, da MIF zerebral eine direkte antidepressive Wirkung zeigt und zusätzlich auch einen protektiven Effekt auf die Entwicklung neurodegenerativer Erkrankungen hat. Auf der anderen Seite zeigen sich peripher erhöhte MIF-Spiegel bei Patienten mit

nachgewiesener Depression. Diese zunächst gegensätzlich wirkenden Ergebnisse sind am ehesten darauf zurückzuführen, dass MIF nicht Blut-Hirn-Schranken-gängig ist und die unterschiedliche Expression ursächlich sein könnte (Bloom and Al-Abed, 2014). Als möglicher zukünftiger Biomarker oder sogar Therapieansatz wurde MIF ebenfalls in die Studie eingeschlossen. CRP ist eine APP, das eine ausgeprägte klinische Relevanz hat, da es sich um den am häufigsten in der Medizin verwendeten Biomarker für eine akute Entzündungsreaktion handelt und im Rahmen von Entzündungsreaktionen ein rascher Anstieg im menschlichen Körper beobachtet werden kann (Marnell et al., 2005). In diesem Zusammenhang zeigten sich auch erhöhte CRP-Werte bei nachgewiesener Depression mit der aktuellen Mutmaßung, dass erhöhte Entzündungswerte der Entwicklung einer Depression vorausgehen (Valkanova et al., 2013). Aufgrund dieses Wissensstandes wurde CRP ebenfalls als Verlaufsparemeter in diese Studie eingeschlossen.

5.2 Diskussion der Ergebnisse

5.2.1 Anamnestische Daten

Die Depression hat eine höhere Prävalenz im weiblichen Geschlecht. Frauen sind in der Regel bei Erstmanifestation jünger als Männer und leiden häufiger an einer rezidivierenden Depression (Schuch et al., 2014). Auch unter den Studienteilnehmern zeigte sich eine ähnliche Verteilung, so wurden 58,73% Frauen und 41,27% Männer eingeschlossen. Auch das Vorhandensein und die Qualität einer Partnerschaft respektive Ehe gelten als ätiologische Faktoren bezüglich der Entwicklung einer Depression. Romantische Beziehungen, insbesondere in der Adoleszenz, können bei Personen mit einer vermeidenden Verhaltensstruktur die Vulnerabilität hinsichtlich der Ausbildung depressiver Symptome steigern (Desrosiers et al., 2014). Auf der anderen Seite gilt eine feste Beziehung, in der sich beide Partner geliebt und sicher fühlen, auch als Schutzfaktor hinsichtlich der Entwicklung psychiatrischer Erkrankungen (Kershaw et al., 2013). Dagegen erhöht sich das Risiko eine Depression zu entwickeln um das Dreifache bei dem Vorliegen ehelicher Unzufriedenheit (Whisman and Bruce, 1999). 53,97% der Studienteilnehmer waren verheiratet, 46,03% nicht. In der Studie

wurden die Qualität und die Zufriedenheit der Beziehung nicht berücksichtigt, sodass sich hinsichtlich der Patienten keine Aussage treffen ließ, ob das Vorhandensein der Beziehung als protektiv oder schädigend zu werten war. Das durchschnittliche Alter, indem eine Depression auftritt, liegt zwischen dem 35. und 40. Lebensjahr (Möller, 2015). Auch in der Studie lagen die Altersgipfel in der vierten und fünften Lebensdekade. Jedoch waren viele der Patienten bereits psychiatrisch vorbehandelt und die Depression wurde schon in der Vergangenheit diagnostiziert. Das genaue Erkrankungsalter bei Erstdiagnose der Depression wurde in der Studie nicht miterfasst. Arbeitslosigkeit zählt zu den risikobehafteten Umweltfaktoren, die eine Depression triggern können, insbesondere falls auch finanzielle Unsicherheit besteht (Middeldorp et al., 2006). Auf der anderen Seite kann eine berufliche Unzufriedenheit sowie eine vermehrte Arbeitsbelastung auch zu emotionaler Erschöpfung und der Ausbildung depressiver Symptome führen (Seidler et al., 2014). Auch unter Studenten zeigt sich eine erhöhte Prävalenz bezüglich dem Auftreten depressiver Episoden. Laut der American College Health Association bestand 2007 bei 15% von 20.500 Studenten eine diagnostizierte Depression (Miller and Chung, 2009). Vier Prozent der Studienteilnehmer waren arbeitslos, sieben Prozent waren Studenten und ebenfalls sieben Prozent waren selbstständig. Alle anderen Patienten waren angestellt. In der Studie wurde kein Bezug auf die berufliche Zufriedenheit oder die Arbeitsbelastung genommen, sodass hier keine Bewertung der beruflichen Umstände als psychosozialen Risikofaktor für die Prävalenz einer Depression möglich war. 77% der Patienten waren bereits psychiatrisch vorbehandelt. Die Mehrzahl der Studienteilnehmer war bereits ambulant bei einem Psychotherapeuten oder Psychiater angebunden. Bei vielen Studienteilnehmern wurde bereits in der Vorgeschichte eine Depression diagnostiziert und der stationäre Aufenthalt erfolgte im Rahmen einer erneuten, depressiven Episode. Laut aktueller Studienlage liegt das Risiko nach der ersten depressiven Episode erneut zu erkranken bei 50%. Jede weitere Episode führt zu einer signifikanten Steigerung (Gili et al., 2015).

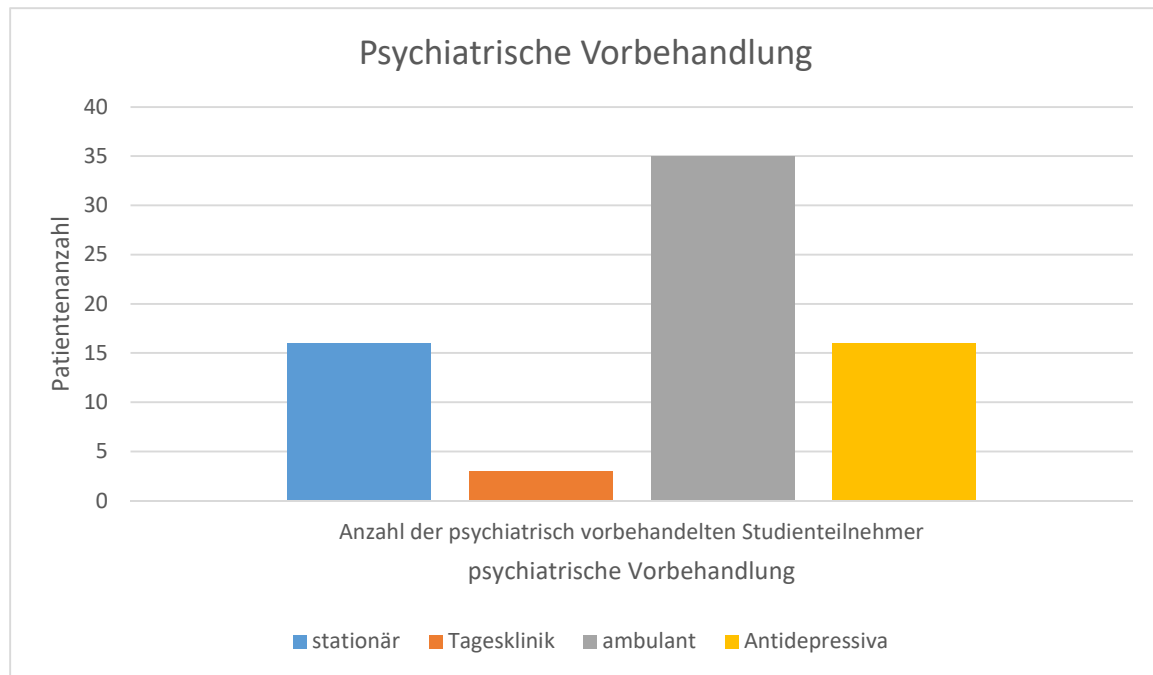


Abbildung 68: Anzahl und Verteilung der psychiatrischen Vorbehandlung der Studienpatienten (n=65)

Es besteht aktuell auch die Mutmaßung, dass Nikotinkonsum, die Vulnerabilität bezüglich der Entstehung einer Depression erhöhen kann (Tomita and Manuel, 2020). 27% der Patienten gaben einen regelmäßigen Nikotinkonsum an. In der Studie wurde nicht erfasst, ob die Teilnehmer zunächst rauchten und dann an einer Depression erkrankten oder erst nach der Erkrankung regelmäßig Nikotin konsumierten. Ebenso erfolgte keine Validierung des Nikotinkonsums anhand der packyears. Regelmäßige Nikotinexposition kann außerdem zu einer Erhöhung proinflammatorischer Effekte im Körper führen. So zeigen einige Studien auch ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Autoimmunerkrankungen wie Lupus erythematoses bei Rauchern (Perricone et al., 2016). Erhöhte Zytokinspiegel können auch als mögliche Verbindung zwischen der Ausbildung einer Depression und einem chronischem Nikotinkonsum diskutiert werden.

5.2.2 Fragebögen

Insgesamt zeigte sich von Visite 1 bis Visite 4 eine starke, signifikant positive Korrelation der Fragebögen. Das bedeutet, nach abgeschlossener Therapie zeigten

alle Fragebögen eine fallende Punktzahl im Sinne einer abnehmenden Symptomatik im Rahmen einer erfolgreichen Therapie.

Alle eingeschlossenen Patienten wurden in der ersten Visite auf Missbrauch in der Kindheit gescreent, da nachweislich durch Missbrauchs- und Vernachlässigungserlebnisse im Kindesalter eine erhöhte Vulnerabilität für psychiatrische Störungen gegeben ist (Salokangas et al., 2019). Studien konnten sogar belegen, dass kindlicher Missbrauch zu epigenetische Veränderungen führen kann, die wiederum eine Hyperaktivität der HPA-Achse bedingen. Diese Hyperaktivität ist häufig mit einer Depression vergesellschaftet (Bradley et al., 2008). In der Studie waren ebenfalls auffällig viele Patienten in ihrer Kindheit mit Missbrauchserfahrungen konfrontiert, was als wichtiger ätiologischer Faktor einer Depression zu berücksichtigen ist. In Abbildung 69 ist der Schweregrad des Missbrauchs respektive der Vernachlässigung graphisch dargestellt. Mehr als die Hälfte aller Patienten erlebten zumindest eine emotionale Vernachlässigung in ihrer Kindheit (69%), emotionaler Missbrauch fand bei 54% der Patienten statt, körperliche Vernachlässigung bei 35% und körperlicher Missbrauch bei 28% aller Patienten. 18% der eingeschlossenen Patienten erlebten sogar sexuellen Missbrauch in der Kindheit. In unserer Studie fiel auf, dass der Schweregrad des Missbrauchs respektive der Vernachlässigung häufig mit einer Zunahme der depressiven Symptomatik einherging. So erzielten Patient mit schwerem emotionalem Missbrauch in allen Fragebögen außer dem HAMD 17 die höchsten Mittelwerte. In der Kategorie ohne Missbrauchs- oder Vernachlässigungserfahrung wurden durchschnittlich die niedrigsten bis zweitkleinsten Mittelwerte erreicht. Bei körperlicher und emotionaler Vernachlässigung sowie Missbrauch waren die subjektiv wahrgenommenen Stresslevel von leichter bis extrem schwerer Missbrauchserfahrung kontinuierlich zunehmend. Im BDI bei extrem schwerer sexueller Missbrauchserfahrung erzielten die Patienten einen durchschnittlichen Mittelwert von 30 und wurden somit als schwer depressiv klassifiziert. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass neben der negativen Erfahrung im Kindesalter auch der Schweregrad entscheidend ist für die Entwicklung einer Depression (Kaczmarczyk et al., 2018).

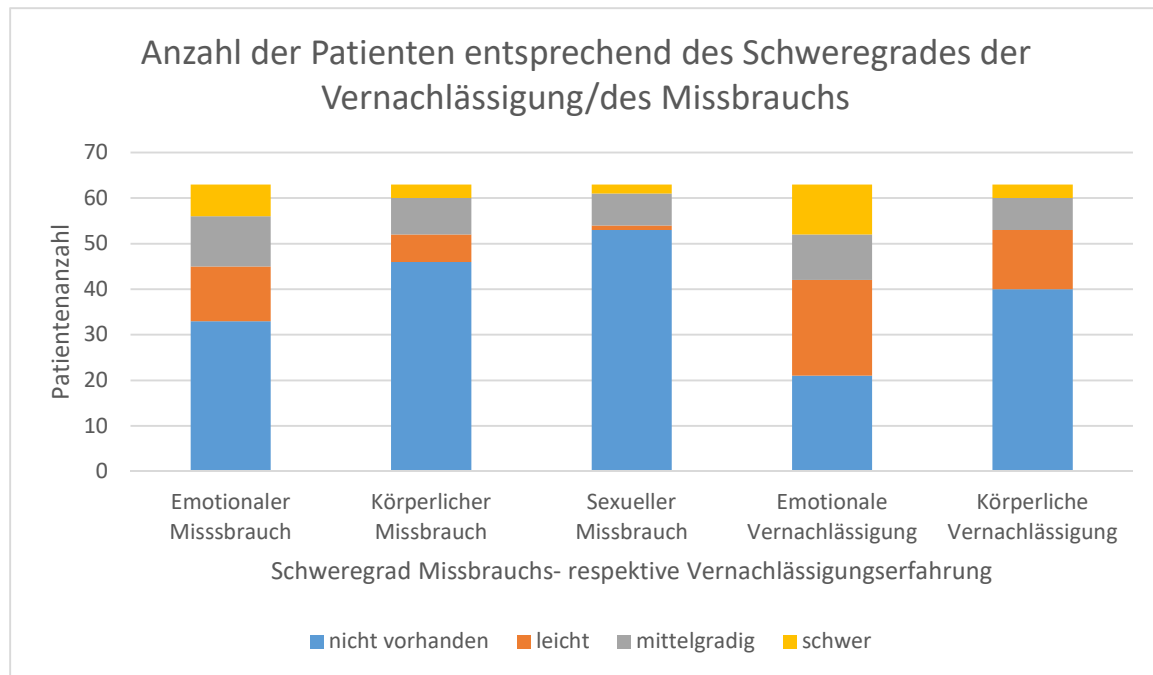


Abbildung 69: Auswertung CTQ

In allen Visiten wurden Fremd- und Selbstratingfragebögen eingesetzt, um den Schweregrad der depressiven Störung zu quantifizieren. Nach abgeschlossener Therapie zeigte sich eine signifikante Verbesserung der klinischen Symptomatik. Dies belegt den Therapieerfolg in allen Zentren. In allen Fragebögen zeigte sich im Vergleich zur Ausgangssituation in den Visiten 2 und 3 eine signifikante Abnahme der depressiven Symptomatik mit einem p-Wert $< 0,05$. In den Fremdbeurteilungsbögen MARDS und HAMD-17 war der p-Wert für alle Visiten signifikant. In dem Selbstbeurteilungsbogen BDI ergab sich nur für Visite 4 kein signifikantes Ergebnis bei einem p-Wert von 0,051. Wobei der p-Wert fast signifikant war. Das könnte an der sehr kleinen Stichprobe in Visite 4 liegen. Außerdem zeigte in einer Vergleichsstudie zwischen MADRS und BDI, dass ähnliche Ergebnisse erzielt wurden, aber der BDI mehr von Persönlichkeitsmerkmalen des zu untersuchenden Patienten abhängig sei (Svanborg and Asberg, 2001). Dieser leichte Unterschied kann auch im Rahmen einer unterschiedlichen Einschätzung zwischen Fremd- und Selbstbeurteilung bedingt sein. Für die Fremdbeurteilung waren für unserer Studie insgesamt 3 Untersucher zuständig. Hier ergab sich kein Unterschied in den Ergebnissen, was für die gute Objektivierbarkeit der Fragebögen spricht.

Sowohl im HAMD-17, MADRS als auch im BDI waren zu Visite 1 die Patienten als mittelgradig depressiv eingestuft worden. Nach abgeschlossener zweiter Visite, die in der Regel am Ende der Therapie durchgeführt wurde, wurden die Patienten durch den HAMD-17 als auch den BDI als nicht mehr depressiv eingeschätzt. Der MADRS ergab nur noch durchschnittlich eine leichte Depression. An Visite 3 und 4 nahmen nur wenige Patienten teil. In Visite 3 zeigte sich jedoch erneut ein Anstieg der depressiven Symptomatik, die in Visite 4 wieder rückläufig war. Diese Ergebnisse sind bei geringer Patientenanzahl nur eingeschränkt verwertbar. Der Anstieg lässt sich a.e. dadurch erklären, dass die Patienten aus dem geschützten Therapierahmen wieder ihren Alltags- und somit auch Stressbedingungen ausgesetzt waren, was eine erneute depressive Symptomatik begünstigen kann.

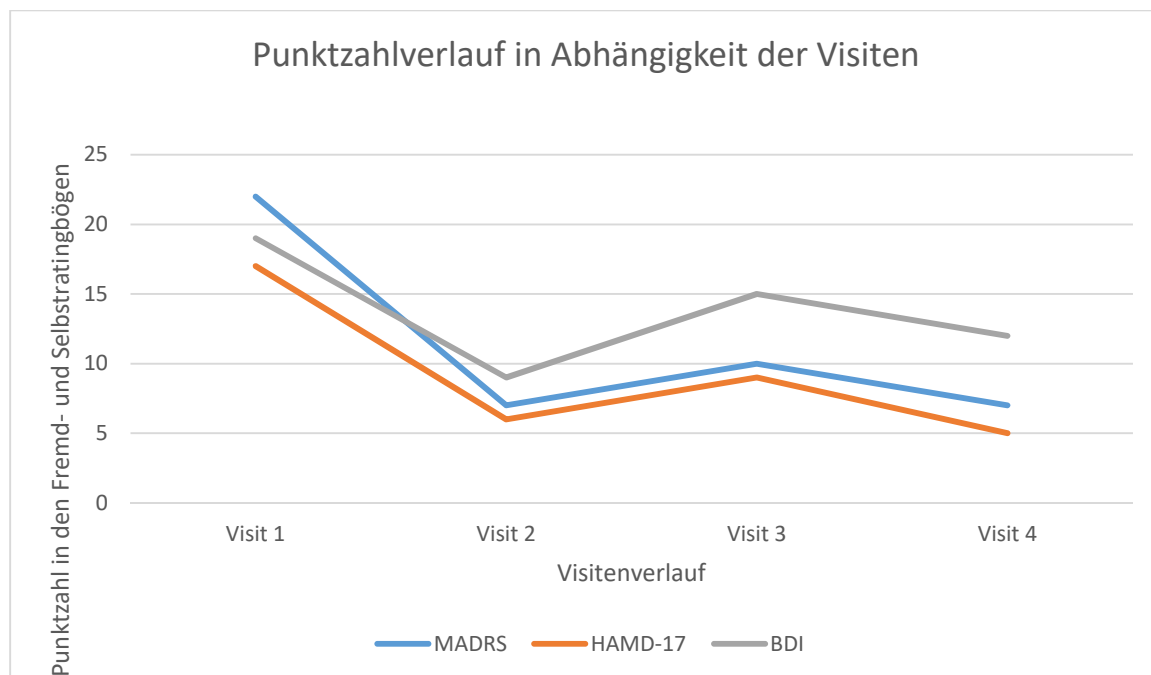


Abbildung 70: Punktzahlverlauf in Abhängigkeit der Visiten

Schlafstörungen sind ein typisches Symptom einer depressiven Störung (Tsuno et al., 2005). Ebenso begünstigen Schlafstörungen wiederum die Entstehung einer Depression (Riemann and Voderholzer, 2003), sodass sie als wichtiges prädiktives Prodomi zu werten sind (Fang et al., 2019). Schlafstörungen gehen im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe mit einem zweifach erhöhten Risiko einher, eine

Depression zu entwickeln (Baglioni et al., 2011). Längere Phasen des REM-Schlafs sind spezifische Veränderungen im Rahmen einer Depression (Steiger and Pawlowski, 2019) und werden daher auch als biologischer Marker angesehen (Wang et al., 2015). In einer gesunden Kohorte ohne Nachweis einer psychiatrischen Grunderkrankung zeigte sich in der REM-Phase eine vermehrte Festigung negativ emotionaler Erinnerungen. Daher besteht die Mutmaßung, dass im Rahmen einer Depression die verlängerte REM-Phase zu einer negativen Gedächtnisverzerrung führen kann, was sowohl ein typisches Symptom der Depression ist, als auch die Entstehung begünstigt (Harrington et al., 2018).

Daher wurde in allen Visiten die Schlafqualität der Patienten während, vor und nach abgeschlossener Therapie beurteilt. Durchschnittlich zeigte sich bei allen Studienteilnehmern eine Schlafstörung, die sich nach abgeschlossener Psychotherapie signifikant besserte. Passend zur bidirektionalen Beziehung zwischen Schlafstörungen und Depression ging somit ein Rückgang der depressiven Symptomatik mit einer Verbesserung der Schlafqualität einher (Gebara et al., 2018). In allen Visiten im Vergleich zu Visite 1 zeigte sich eine signifikante Besserung mit einem p-Wert $<0,05$. Entsprechend des Cut-off-Wertes des PSQI bestanden aber weiterhin auch in Visiten 2 bis 4 noch leichte Schlafstörungen, d.h. der Schlaf normalisierte sich nicht vollständig trotz abgeschlossener Therapie und deutlich gebesserter, klinischer Symptomatik der Depression. In Visite 3 verschlechterte sich die Schlafqualität im Vergleich zu Visite 2 leicht, in Visite 4 war die Punktzahl im PSQI wieder identisch zu Visite 2 und deutlich gebessert zum Ausgangswert. Diese Ergebnisse könnten an der kleinen Teilnehmeranzahl in den letzten Visiten liegen. Außerdem wäre auch denkbar, dass in der Therapie erlernte Maßnahmen und Verhaltensweisen zur Verbesserung der Schlafhygiene nur noch teilweise zuhause selbstständig fortgesetzt wurden.

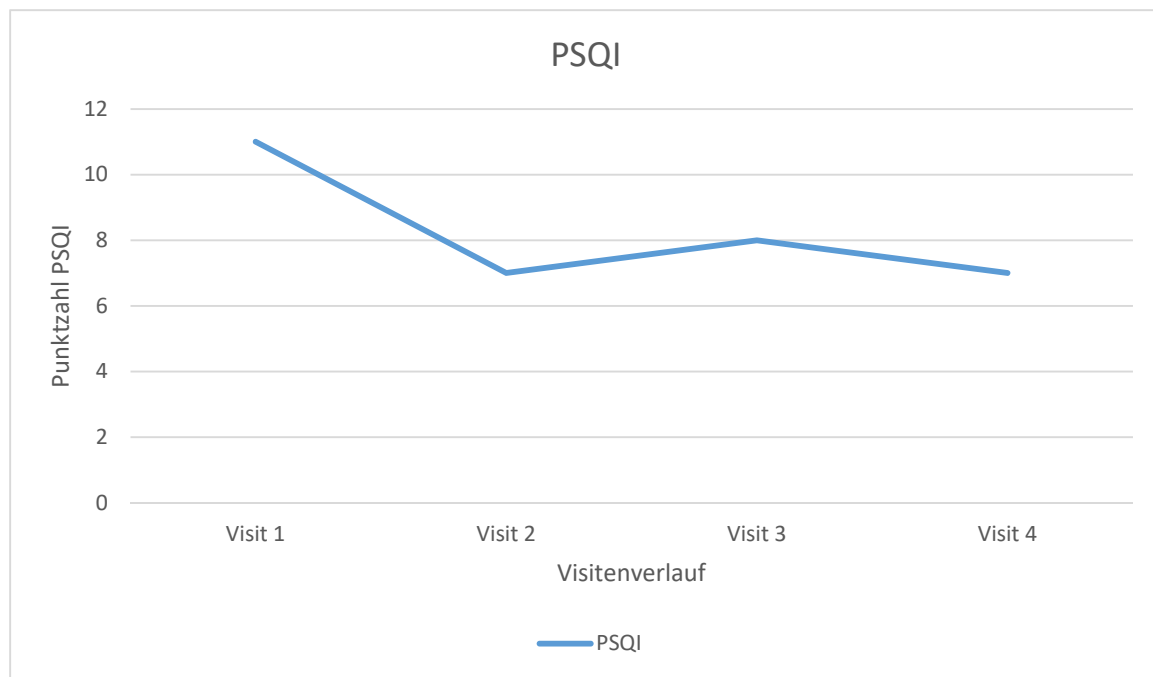


Abbildung 71: Punktzahl PSQI in Abhängigkeit der Visiten

Nachweislich führt subjektiv vermehrt wahrgenommener Stress zur Aggravierung einer depressiven Symptomatik (Iacovides et al., 2003). Alle Studienteilnehmer wurden bezüglich ihres subjektiv wahrgenommenen Stresslevels gescreent. Auch hier zeigte sich eine signifikante Verbesserung hinsichtlich des wahrgenommenen Stresses, da den Patienten während der Therapie Copingstrategien antrainiert wurden. In den Visiten 2 und 3 im Vergleich zum Ausgangswert in Visite 1 zeigte sich eine signifikante Besserung mit einem p -Wert $< 0,05$. Bei Visite 4 ergab sich ein p -Wert von 0,11, was unter anderem auf die geringe Patientenzahl zurückzuführen ist. In Visite 3 und 4 zeigte sich außerdem ein leichter Anstieg der Punktzahl im PSS, die Werte lagen jedoch deutlich unterhalb des initial vor Therapiebeginn wahrgenommen Stresslevels. Zu diesem Zeitpunkt waren die Patienten aus dem geschützten Umfeld der therapeutischen Einrichtung wieder in den normalen Alltag entlassen. Sie waren einer zunehmenden Stressexposition ausgesetzt und mussten Alltagssituationen wieder neu bewältigen.

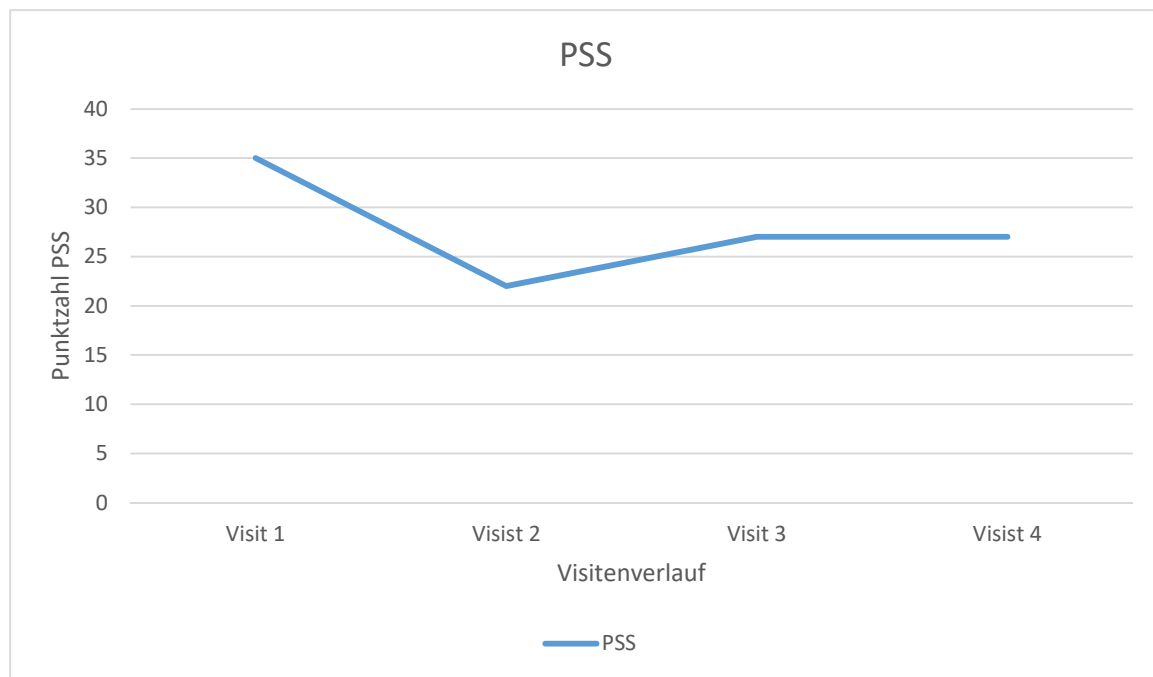


Abbildung 72: Punktzahl PSS in Abhängigkeit der Visiten

5.2.3 Laborparameter

In der Studie wurden die Zytokine MIF, IL-6 und TNF- α sowie das Akute-Phase-Protein CRP in allen Visiten bestimmt mit der Fragestellung, ob durch alleinige Psychotherapie eine Verringerung der bei Patienten mit Depression vorliegenden, erhöhten Immunreaktion möglich ist. Insgesamt zeigte sich zwischen Visite 1 und Visite 2 keine einheitliche Korrelation zwischen den einzelnen Laborparametern. Zwischen Visite 1 und Visite 3 bestand ein positiver Trend aber keine signifikante Korrelation zwischen TNF- α , MIF und hs-IL6. CRP im Vergleich zu den Zytokinen zeigte ebenfalls einen negativen Trend ohne signifikante Korrelation, da CRP-Level zwar im Rahmen einer Depression erhöht sind, nach erfolgreicher Depressionstherapie konnte jedoch auch in anderen Studien bisher kein signifikanter Abfall nachgewiesen werden (Raison et al., 2018). Bei den Laborwerten bestanden im Vergleich Visite 1 zu Visite 4 keine signifikanten Korrelationen. Zu erwarten wäre ein konstanter Abfall der Zytokine nach erfolgter Therapie gewesen. Die geringe Probandenanzahl in dieser Studie könnte bezüglich der Ergebnisse zu einem statistischen Artefakt geführt haben. Das heißt, eine zu kleine Stichprobe könnte zu einem fehlerhaften Ergebnis führen. Insbesondere

da vor allem Visite 3 und 4 mit etwas zeitlichem Abstand nach erfolgter Therapie zur Beurteilung entscheidend gewesen wären. Hier aber nur noch 13 (Visite 3) und 6 Patienten (Visite 4) an der Studie teilgenommen haben. Andererseits könnte das Ergebnis dieser Arbeit darauf hinweisen, dass eine medikamentöse Therapie erfolgreicher darin ist, die im Rahmen einer Depression erhöhte Immunantwort zu behandeln.

Der MIF gilt als wichtiger Marker einer erhöhten, inflammatorischen Aktivität. Bei Patienten mit einer schweren, depressiven Symptomatik lassen sich deutlich erhöhte MIF-Level peripher feststellen (Edwards et al., 2010). Des Weiteren ist MIF mit einer verringerten Kortisolantwort bei akuten Stressreaktionen assoziiert und gilt als Marker für eine mögliche Dysfunktion der Hypothalamus-Hypophyse-Nebennierenrinden-Achse (Lipschutz et al., 2018). Es konnte nachgewiesen werden, dass eine Therapie mit Antidepressiva die Blutlevel des MIF senken können (Wang et al., 2018). In der Studie konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen einer Änderung des MIF-Levels vor und nach abgeschlossener Psychotherapie nachgewiesen werden. Anders als zu erwarten war, kam es sogar zu einem Anstieg der MIF-Level von Visite 1 zu Visite 2. Jedoch war dieser Anstieg nicht signifikant. Ursächlich dafür könnte die geringe Patientenanzahl sein. Betrachtet man die Mittelwerte von Visite 3 und 4 waren diese abnehmend passend zu einer Abnahme der depressiven Symptomatik. Da jedoch nur 20% der Studienteilnehmer an Visite 3 und nur 9 % auch an Visite 4 teilgenommen haben, lässt sich aufgrund der geringen Patientenzahl kein signifikanter Zusammenhang herstellen. Außerdem ist aktuell noch nicht sicher geklärt, ob die MIF-Aktivität pathophysiologische Prozesse bei der Entstehung einer Depression fördert oder entgegenwirkt (Bloom and Al-Abed, 2014). Zerebral hat MIF eine tendenziell neuroprotektive Wirkung, die sogar neurodegenerativen Erkrankungen wie der Amyotrophen Lateralsklerose entgegen wirkt (Leyton-Jaimes et al., 2018). Insgesamt sind der Wirkungsmechanismus und die Bedeutung von MIF auf die Pathogenese der Depression nach aktuellem Wissensstand noch nicht eindeutig geklärt.

CRP ist ein Akute-Phase-Protein, welches in der Leber synthetisiert wird. Im Rahmen entzündlicher Veränderungen im Körper, steigt die Serumkonzentration, sodass dem CRP in der klinischen Diagnostik zur Beurteilung des Schweregrades einer Entzündungsreaktion eine wichtige Rolle zukommt. Da chronisch-entzündliche Prozesse die Entstehung einer Depression begünstigen können, ließen sich bei

Patienten mit diagnostizierter Depression auch höhere CRP-Level nachweisen (Valkanova et al., 2013). Des Weiteren zeigte sich auch ein Zusammenhang zwischen der Höhe des CRP-Levels und der Schwere der depressiven Symptomatik (Kohler-Forsberg et al., 2017). Insbesondere bei Männern bestand eine signifikante Assoziation mit dem Schweregrad der Erkrankung (Vetter et al., 2013). Die Therapie der Depression sowie eine Abnahme der depressiven Symptomatik ändert nicht signifikant die CRP-Level, sodass sich keine Aussage zum Therapieerfolg herstellen lässt (Adhikari et al., 2018). Auch die Therapie mit Antidepressiva führte zwar zu einer Abnahme einiger Interleukine, jedoch wurde kein Effekt auf CRP nachgewiesen (Wiedlocha et al., 2018). Der Referenzwert, der bei beiden Geschlechtern als normwertig gilt, ist ein CRP kleiner 5000 ng/ml. In der Studie ließen sich anhand des Mittelwertes in Visite 1 leicht erhöhte CRP-Werte nachweisen (Mittelwert 5066,26 ng/ml), wobei es keine gesunde Vergleichsgruppe gab und der CRP-Spiegel durch multiple externe Faktoren beeinflussbar ist. In Visite 2 war der Wert nahezu identisch. Diese Ergebnisse waren zwar nicht signifikant, sind aber von der Tendenz passend zur aktuellen wissenschaftlichen Datenlage. In Visite 3 war der Mittelwert von CRP fallend und lag im hochnormalen Referenzbereich. In Visite 4 war der CRP-Wert deutlich fallend. Auch hier ist die kleine Stichprobe ein entscheidender Faktor für diese Ergebnisse.

Das Zytokin Interleukin-6 wird von T-Lymphozyten, mononukleären Phagozyten und anderen Zellen produziert, um die B-Lymphozytenreifung sowie die T-Zellaktivierung voranzubringen und eine APR einzuleiten. Somit finden sich auch bei entzündlichen Prozessen erhöhte Interleukin-6-Level (Kaufmann, 2014). Bei Patienten mit Depression zeigen sich deutlich erhöhte Interleukin-Level-6 im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe (Maes et al., 1995). So konnte auch nachgewiesen werden, dass proinflammatorische Zytokine wie Interleukin-6 zu Veränderungen des Metabolismus von Neurotransmittern führen können, die zur Entstehung einer Depression beitragen (Felger and Lotrich, 2013). Erhöhte Stresslevel, die zur Ausbildung einer Depression führen können, begünstigen auch eine erhöhte Immunantwort und gehen mit erhöhten Interleukin-6-Levels einher (Raison et al., 2006). Aufgrund erhöhter IL-6-Level bei Patienten mit diagnostizierter Depression wird sogar diskutiert, Interleukin-6 als biochemischen Marker zur Überprüfung des Therapieerfolges zu nutzen (Jarventausta et al., 2017). In unserer Studie war der

Mittelwert der Interleukinspiegel von Visite 1 zu 2 annähernd konstant, in Visite 3 und 4 aber fallend. Auch wenn dieses Ergebnis aufgrund der geringen Stichprobe nicht signifikant war, entspricht der Trend der aktuellen Datenlage und weist daraufhin das eine alleinige Psychotherapie auch zu einer Abnahme des IL-6-Spiegels führen kann.

Der TNF- α ist ebenfalls ein entzündungsmodulierendes Zytokin, das durch Makrophagen, T-Lymphozyten und Monozyten gebildet wird. Es wirkt proinflammatorisch sowie fieberinduzierend und ist entscheidend für die Ausbildung eines septischen Schocks. TNF- α löst im ZNS Krankheitsgefühl und Fatigue aus (Rassow, 2016). Fatigue gilt auch als typisches Symptom der Depression, sodass hier eine Korrelation vermutet wird. So zeigen sich auch erhöhte TNF- α -Level bei Patienten mit diagnostizierter Depression (Dowlati et al., 2010). Nach erfolgreicher Therapie durch Antidepressiva oder Elektrischer Konvulsionstherapie (Hestad et al., 2003) gemessen an Rating-Fragebögen zeigten sich auch rückläufige TNF- α -Level, die gleich zur gesunden Kontrollgruppe waren. Diese Erkenntnisse unterstreichen die Bedeutung immunologischer Prozesse in der Ausbildung einer Depression (Himmerich et al., 2008). Ebenfalls könnte der TNF- α zukünftig als Biomarker zur Beurteilung des Therapieansprechens mit herangezogen werden (Tuglu et al., 2003). In unserer Studie waren die TNF- α -Level von Visite 1 zu 2 leicht ansteigend, in Visite 3 und 4 sogar deutlich zunehmend. Es kam also zu keinem Abfall der TNF- α -Level nach erfolgreicher Therapie, was anhand aktueller Studienlage zu erwarten gewesen wäre. Diese Ergebnisse waren nicht signifikant und sind auch durch die kleine Kohorte bedingt.

5.2.4 Korrelation Fragebögen und Laborparameter

Insgesamt zeigten sich nahezu keine signifikanten Korrelationen zwischen den erzielten Scores in den Fragebögen und den Serumkonzentrationen von CRP und den entsprechenden Zytokinen. Dies ist wahrscheinlich vor allen Dingen durch die kleine Kohorte bedingt. Außerdem ist die Entstehung der Depression ein multimodaler Prozess, in dem die Immunologie nur einen Aspekt darstellt. Ausnahmen waren jedoch Visite 3 und 4. In Visite 3 zu Visite 1 zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen MIF und dem PSQI. Die Korrelation war jedoch negativ, was nicht zu erwarten war. Insgesamt besserte sich die depressive Symptomatik inklusive der Schlafstörung

signifikant. Nach aktueller Datenlage wäre zu erwarten gewesen, dass die MIF-Level auch abnehmen und eine positive Korrelation dieser Werte bestehen würde, da Schlafstörungen mit erhöhten Zytokinlevel einhergehen (Irwin et al., 2016). MIF gilt außerdem als Marker einer Dysfunktion der Hypothalamus-Hypophyse-Nebennierenrinden-Achse (Lipschutz et al., 2018). Die Aktivierung dieser Achse fördert wiederum Schlaflosigkeit (Chrousos et al., 2000). Der Mittelwert von MIF war in Summe entsprechend der aktuellen Datenlage auch fallend. Trotzdem kam es im Rahmen der Varianz der Daten insgesamt zu einer negativen Korrelation.

In Visite 4 im Vergleich zu Visite 1 zeigte sich ein fast signifikanter p-Wert hinsichtlich TNF- α und MADRS von 0,054 mit positiver Korrelation. Betrachtet man den Mittelwertverlauf von Visite 1 bis 4 sind diese steigend. Wie durch die Fragebögen validiert, bestand eine erfolgreiche Therapie der Depression, sodass zu erwarten wäre, dass die TNF- α -Level auch fallend wären. In Visite 4 (trotz steigenden Mittelwert bedingt durch die Varianz der Ergebnisse) zeigte sich jedoch eine fast signifikante, positive Korrelation passend zur aktuellen Datenlage. Das bedeutet, dass unter Psychotherapie eine adäquate Depressionsbehandlung erfolgte und in diesem Rahmen auch eine Reduktion der TNF- α -Level als Ausdruck der erhöhten Immunantwort erreicht werden konnte. Ähnliche Ergebnisse konnten neben der Psychotherapie in dieser Studie auch unter einer elektrischen Konvulsionstherapie erzielt werden (Sorri et al., 2018). In Visite 4 zeigte sich außerdem eine signifikante, positive Korrelation zwischen TNF- α und dem PSQI. Das heißt, im Rahmen der Psychotherapie besserte sich signifikant die klinische Symptomatik inklusive der Schlafqualität. Dies korrelierte mit den fallenden TNF- α -Level. Diese Ergebnisse passen auch zur aktuellen Datenlage. So führen chronische Erkrankungen mit erhöhten TNF- α -Level zu Schlafstörungen. Bei Normalisierung des Spiegels konnte auch eine verbesserte Schlafqualität nachgewiesen werden (Rockstrom et al., 2018). Insgesamt muss in Visite 3 und 4 die kleine Patientenzahl berücksichtigt werden.

5.3 Ausblick

Die Depression stellt eine der größten Herausforderung für die Industriestaaten als auch das Gesundheitssystem des aktuellen Jahrtausends dar. Sie ist die häufigste

psychiatrische Erkrankung und ist mit vielen anderen somatischen Erkrankungen vergesellschaftet. Sie nimmt somit einen großen Teil der Gesundheitsausgaben in Anspruch und führt zu vielen Krankheitsausfällen, was auch zu einem erheblichen wirtschaftlichen Einfluss führt. Das genaue Verständnis ihrer Pathogenese ist somit eine wichtige Aufgabe für weitere wissenschaftliche Arbeiten.

In der Studie wurde der Einfluss der Psychotherapie auf bestimmte Zytokinlevel bei Patienten mit einer diagnostizierten Depression untersucht. Ziel der Studie war es nachzuweisen, dass auch die Psychotherapie alleine ähnlich wie beispielsweise die EKT zu einer Abnahme erhöhter Zytokinlevel führen kann. Dies gelang in dieser Studie nicht. Für zukünftige Studien sollte eine größere Patientenzahl für valide Ergebnisse angestrebt werden. Das Setting der Studie war deutlich durch die Einschlusskriterien erschwert. Zum Beispiel dass nur Patienten aufgenommen werden konnten, bei denen eine leicht- bis mittelschwere Depression diagnostiziert wurde und die stationär oder teilstationär allein mit Psychotherapie behandelt wurden. Um mehr Patienten rekrutieren zu können, wäre es eventuell sinnvoll, den ambulanten Sektor miteinzubeziehen, da sich hier mehr Patienten ohne antidepressive Medikation finden lassen.

Die genauen Zusammenhänge zwischen immunmodulierenden Prozessen und der Pathogenese einer Depression sind noch nicht erklärt. Es handelt sich jedoch um einen multimodalen Prozess, bei dem eine erhöhte Immunantwort nur einen Aspekt darstellt. Studien deuten darauf hin, dass beispielsweise erhöhte TNF- α -Spiegel ein Hinweis auf ein Nichtansprechen einer Escitalopramtherapie sein können (Eller et al., 2008). Es macht Sinn an diesem Punkt weiter anzusetzen, um dem Patienten aus der aktuellen Vielzahl an Therapieoptionen die Bestmöglichen anzubieten.

Eine Antidepressivatherapie oder eine EKT kann nachweislich zu geringeren Zytokinlevel führen (Jarventausta et al., 2017). So könnte auch die Bestimmung bestimmter Zytokine als Biomarker zur Quantifizierung des Schweregrades und des Therapieerfolges einer Depression in Zukunft herangezogen werden. Wenn es endgültig gelingen könnte, den Zusammenhang der immunmodulierenden Prozesse und der Pathogenese einer Depression zu klären, könnten sich die therapeutischen als auch medikamentösen Ansätze erweitern und ggf. eine rein entzündungshemmende Therapie einer bestimmten Patientengruppe helfen. Dazu

bedarf es jedoch einer personalisierten Medizin mit individuell auf den Patienten zugeschnittenen Therapieansätzen.

5 Zusammenfassung

Entzündungsreaktionen können die Entstehung einer Depression begünstigen. Ebenso zeigen sich bei Patienten mit diagnostizierter Depression erhöhte Zytokinspiegel. Zytokine wie TNF- α aktivieren das Tryptophan abbauende Enzym Indolamin-2,3-Dioxygenase (IDO), sodass weniger Serotonin als Neurotransmitter zur Verfügung steht. Die Monoamin-Hypothese, die von einem Serotonin-Noradrenalinmangel ausgeht, gilt aktuell als eine der gängigsten Erklärung der Pathogenese der Depression. Diese Erkenntnisse rücken die Immunologie immer mehr ins Zentrum zur Entwicklung neuer Ansätze bei der Therapie einer Depression.

Diese Ergebnisse als Vorlage nutzend, untersuchte die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführte Studie den Einfluss alleiniger Psychotherapie auf die Zytokinspiegel von Interleukin-6, MIF, TNF- α , sowie den Spiegel des Akute-Phase-Proteins CRP. Aus drei Zentren wurden insgesamt 65 Patienten eingeschlossen. Der Großteil der Patienten war stationär in einer psychosomatischen Klinik. Sieben Patienten waren teilstationär in einer Tagesklinik. Bei allen rekrutierten Patienten wurde eine mittelschwere Depression diagnostiziert, die mit Psychotherapie behandelt wurde. Psychopharmakaeinnahmen, Infekte oder antientzündliche Medikation waren entscheidende Ausschlusskriterien. Die meisten Studienteilnehmer hatten an 2 Visiten teilgenommen, vor und nach abgeschlossener Therapie. Einige Patienten waren auch noch in Follow-Up-Untersuchungen nach vier und nach sechs Monaten nach Therapiebeginn visitiert worden. In den Visiten erfolgten Blutabnahmen, in denen die Zytokinspiegel sowie CRP bestimmt wurden, außerdem wurde der Schweregrad und der Therapieerfolg mittels Ratingbögen quantifiziert.

Bei allen Patienten zeigte sich nach abgeschlossener Psychotherapie eine signifikante Besserung der depressiven Symptomatik. So waren die Patienten vor Therapiebeginn als mittelgradig depressiv eingeschätzt worden. In Visite 2 nach abgeschlossener Psychotherapie bestand entsprechend der Beurteilungsbögen HAMD 17 und MADRS durchschnittlich keine depressive Symptomatik mehr.

Es ließ sich jedoch fast kein signifikanter Unterschied bezüglich der Zytokinspiegel vor und nach abgeschlossener Therapie nachweisen. Das APP CRP ist im Rahmen einer Depression erhöht. Auch in unserer Studie bestand durchschnittlich ein leicht erhöhtes

CRP über dem Cut-off-Wert, wobei es keine gesunde Vergleichsgruppe gab. Nach aktueller Studienlage wäre entsprechend der Besserung der depressiven Symptomatik auch eine Abnahme der Zytokinspiegel zu erwarten gewesen. Dies ist am ehesten auf die zu kleine Fallzahl der Studie zurückzuführen. Auch wenn kein signifikanter Abfall nachgewiesen werden konnte, zeigte sich bezüglich der Mittelwerte von MIF und IL-6 ein abnehmender Trend in Visite 3 und 4. In Visite 4 war ein fast signifikanter p-Wert bezüglich der Korrelation zwischen TNF- α und MADRS sowie eine signifikante, positive Korrelation zwischen TNF- α und PSQI nachweisbar. Diese Ergebnisse sprechen für eine Abnahme der depressiven Symptomatik (insbesondere der Schlafstörungen) sowie der Zytokinlevel unter alleiniger Psychotherapie und unterstreichen die Wirksamkeit der Psychotherapie, die eventuell zukünftig auch durch Biomarker bekräftigt werden könnte.

6 Literaturverzeichnis

- ABBASS, A. A., KISELY, S. R., TOWN, J. M., LEICHSENRING, F., DRIESSEN, E., DE MAAT, S., GERBER, A., DEKKER, J., RABUNG, S., RUSALOVSKA, S. & CROWE, E. 2014. Short-term psychodynamic psychotherapies for common mental disorders. *Cochrane Database Syst Rev*, Cd004687.
- ADHIKARI, A., DIKSHIT, R., KARIA, S., SONAVANE, S., SHAH, N. & DE SOUSA, A. 2018. Neutrophil-lymphocyte Ratio and C-reactive Protein Level in Patients with Major Depressive Disorder Before and After Pharmacotherapy. *East Asian Arch Psychiatry*, 28, 53-58.
- ALMEIDA, O. P., NORMAN, P., HANKEY, G. J., JAMROZIK, K. & FLICKER, L. 2007. The association between C-reactive protein concentration and depression in later life is due to poor physical health: results from the Health in Men Study (HIMS). *Psychol Med*, 37, 1775-86.
- BAGLIONI, C., BATTAGLIESE, G., FEIGE, B., SPIEGELHALDER, K., NISSEN, C., VODERHOLZER, U., LOMBARDO, C. & RIEMANN, D. 2011. Insomnia as a predictor of depression: a meta-analytic evaluation of longitudinal epidemiological studies. *J Affect Disord*, 135, 10-9.
- BAUGH, J. A. & BUCALA, R. 2002. Macrophage migration inhibitory factor. *Crit Care Med*, 30, S27-s35.
- BECK, A. T., STEER, R. A. & CARBIN, M. G. 1988. Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-five years of evaluation. *Clinical psychology review*, 8, 77-100.
- BEHRENDTS, J. C. 2017. *Physiologie*, Stuttgart, Thieme.
- BEKHUIS, E., BOSCHLOO, L., ROSMALEN, J. G., DE BOER, M. K. & SCHOEVEERS, R. A. 2016. The impact of somatic symptoms on the course of major depressive disorder. *J Affect Disord*, 205, 112-118.
- BERNSTEIN, D. P., AHLUVALIA, T., POGGE, D. & HANDELSMAN, L. 1997. Validity of the Childhood Trauma Questionnaire in an adolescent psychiatric population. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 36, 340-8.
- BIERMANN-RATJEN, E.-M. & ECKERT, J. W. K. G. 2017. *Gesprächspsychotherapie*, Stuttgart, Verlag W. Kohlhammer.
- BLACK, S., KUSHNER, I. & SAMOLS, D. 2004. C-reactive protein. *Journal of Biological Chemistry*, 279, 48487-48490.
- BLOOM, J. & AL-ABED, Y. 2014. MIF: mood improving/inhibiting factor? *J Neuroinflammation*, 11, 11.
- BRADLEY, R. G., BINDER, E. B., EPSTEIN, M. P., TANG, Y., NAIR, H. P., LIU, W., GILLESPIE, C. F., BERG, T., EVCES, M., NEWPORT, D. J., STOWE, Z. N., HEIM, C. M., NEMEROFF, C. B., SCHWARTZ, A., CUBELLS, J. F. & RESSLER, K. J. 2008. Influence of child abuse on adult depression: moderation by the corticotropin-releasing hormone receptor gene. *Arch Gen Psychiatry*, 65, 190-200.
- BUSCH, M. A., MASKE, U. E., RYL, L., SCHLACK, R. & HAPKE, U. 2013. Prävalenz von depressiver Symptomatik und diagnostizierter Depression bei Erwachsenen in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, 56, 733-739.

- CALANDRA, T. & ROGER, T. 2003. Macrophage migration inhibitory factor: a regulator of innate immunity. *Nat Rev Immunol*, 3, 791-800.
- CANDINI, V., BUIZZA, C., FERRARI, C., CALDERA, M. T., ERMENTINI, R., GHILARDI, A., NOBILI, G., PIOLI, R., SABAUDO, M., SACCHETTI, E., SAVIOTTI, F. M., SEGGIOLI, G., ZANINI, A. & DE GIROLAMO, G. 2013. Is structured group psychoeducation for bipolar patients effective in ordinary mental health services? A controlled trial in Italy. *J Affect Disord*, 151, 149-55.
- CAREK, P. J., LAIBSTAIN, S. E. & CAREK, S. M. 2011. Exercise for the treatment of depression and anxiety. *The International Journal of Psychiatry in Medicine*, 41, 15-28.
- CARPENTER, J. S. & ANDRYKOWSKI, M. A. 1998. Psychometric evaluation of the Pittsburgh sleep quality index. *Journal of psychosomatic research*, 45, 5-13.
- CHEN, Y., OUYANG, J., LIU, S., ZHANG, S., CHEN, P. & JIANG, T. 2017. The Role of Cytokines in the Peripheral Blood of Major Depressive Patients. *Clin Lab*, 63, 1207-1212.
- CHROUSOS, G., VGONTZAS, A. N. & KRITIKOU, I. 2000. HPA Axis and Sleep. In: FEINGOLD, K. R., ANAWALT, B., BOYCE, A., CHROUSOS, G., DUNGAN, K., GROSSMAN, A., HERSHMAN, J. M., KALTSAS, G., KOCH, C., KOPP, P., KORBONITS, M., MCLACHLAN, R., MORLEY, J. E., NEW, M., PERREAULT, L., PURNELL, J., REBAR, R., SINGER, F., TRENCHE, D. L., VINIK, A. & WILSON, D. P. (eds.) *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.
- Copyright © 2000-2020, MDText.com, Inc.
- CHU, C. S., LI, D. J., CHU, C. L., WU, C. C. & LU, T. 2018. Decreased IL-1ra and NCAM-1/CD56 Serum Levels in Unmedicated Patients with Schizophrenia Before and After Antipsychotic Treatment. *Psychiatry Investig*, 15, 727-732.
- CHURCHILL, R., HUNOT, V., CORNEY, R., KNAPP, M., MCGUIRE, H., TYLEE, A. & WESSELY, S. 2001. A systematic review of controlled trials of the effectiveness and cost-effectiveness of brief psychological treatments for depression. *Health Technol Assess*, 5, 1-173.
- COLOM, F., VIETA, E., MARTINEZ-ARAN, A., REINARES, M., GOIKOLEA, J. M., BENABARRE, A., TORRENT, C., COMES, M., CORBELLÀ, B., PARRAMON, G. & COROMINAS, J. 2003. A randomized trial on the efficacy of group psychoeducation in the prophylaxis of recurrences in bipolar patients whose disease is in remission. *Arch Gen Psychiatry*, 60, 402-7.
- DANTZER, R., WOLLMAN, E., VITKOVIC, L. & YIRMIYA, R. 1999. Cytokines and depression: fortuitous or causative association? *Mol Psychiatry*, 4, 328-32.
- DANTZER, R., WOLLMAN, E. E. & YIRMIYA, R. 2002. Cytokines and depression: an update. *Brain Behavior and Immunity*, 5, 501-502.
- DE MELLO, M. F., DE JESUS MARI, J., BACALTCHUK, J., VERDELI, H. & NEUGEBAUER, R. 2005. A systematic review of research findings on the efficacy of interpersonal therapy for depressive disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 255, 75-82.
- DESROSIERS, A., SIPsMA, H., CALLANDS, T., HANSEN, N., DIVNEY, A., MAGRIPLES, U. & KERSHAW, T. 2014. "Love hurts": romantic attachment and depressive symptoms in pregnant adolescent and young adult couples. *J Clin Psychol*, 70, 95-106.
- DIBBLE, S., ANDERSEN, A., LASSEN, M. R., CUNANAN, J., HOPPENSTEADT, D. & FAREED, J. 2014. Inflammatory and procoagulant cytokine levels during

- pregnancy as predictors of adverse obstetrical complications. *Clin Appl Thromb Hemost*, 20, 152-8.
- DOBSON, K. S. 1989. A meta-analysis of the efficacy of cognitive therapy for depression. *J Consult Clin Psychol*, 57, 414-9.
- DOWLATI, Y., HERRMANN, N., SWARDFAGER, W., LIU, H., SHAM, L., REIM, E. K. & LANCTÔT, K. L. 2010. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biological psychiatry*, 67, 446-457.
- EBERT, D. & LOEW, T. 2011. *Psychiatrie systematisch*, Bremen [u.a.], UNI-MED-Verl.
- ECK, M. J. & SPRANG, S. R. 1989. The structure of tumor necrosis factor-alpha at 2.6 Å resolution. Implications for receptor binding. *Journal of Biological Chemistry*, 264, 17595-17605.
- EDWARDS, K. M., BOSCH, J. A., ENGELAND, C. G., CACIOPPO, J. T. & MARUCHA, P. T. 2010. Elevated macrophage migration inhibitory factor (MIF) is associated with depressive symptoms, blunted cortisol reactivity to acute stress, and lowered morning cortisol. *Brain Behav Immun*, 24, 1202-8.
- EIGLER, A., LOHER, F. & ENDRES, S. 2001. Suppression der Synthese des Tumornekrosefaktors. *Der Internist*, 42, 28-34.
- ELLER, T., VASAR, V., SHLIK, J. & MARON, E. 2008. Pro-inflammatory cytokines and treatment response to escitalopram in major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 32, 445-50.
- FANG, H., TU, S., SHENG, J. & SHAO, A. 2019. Depression in sleep disturbance: A review on a bidirectional relationship, mechanisms and treatment. *J Cell Mol Med*, 23, 2324-2332.
- FELGER, J. C. & LOTRICH, F. E. 2013. Inflammatory cytokines in depression: neurobiological mechanisms and therapeutic implications. *Neuroscience*, 246, 199-229.
- FREYBERGER, H. J. & SPOERRI, T. 1996. *Kompendium der Psychiatrie und Psychotherapie*, Basel [u.a.], Karger.
- GARTLEHNER, G., HANSEN, R. A., MORGAN, L. C., THALER, K., LUX, L., VAN NOORD, M., MAGER, U., THIEDA, P., GAYNES, B. N., WILKINS, T., STROBELBERGER, M., LLOYD, S., REICHENPFADER, U. & LOHR, K. N. 2011. Comparative benefits and harms of second-generation antidepressants for treating major depressive disorder: an updated meta-analysis. *Ann Intern Med*, 155, 772-85.
- GEBARA, M. A., SIRIPONG, N., DINAPOLI, E. A., MAREE, R. D., GERMAIN, A., REYNOLDS, C. F., KASCKOW, J. W., WEISS, P. M. & KARP, J. F. 2018. Effect of insomnia treatments on depression: A systematic review and meta-analysis. *Depress Anxiety*, 35, 717-731.
- GILI, M., VICENS, C., ROCA, M., ANDERSEN, P. & MCMILLAN, D. 2015. Interventions for preventing relapse or recurrence of depression in primary health care settings: A systematic review. *Prev Med*, 76 Suppl, S16-21.
- GLOAGUEN, V., COTTRAUX, J., CUCHERAT, M. & BLACKBURN, I. M. 1998. A meta-analysis of the effects of cognitive therapy in depressed patients. *J Affect Disord*, 49, 59-72.
- GRAWE, K. & GRAWE-GERBER, M. 1999. Ressourcenaktivierung. *Psychotherapeut*, 44, 63-73.
- GRESSNER, A. M. & ARNDT, T. 2013. *Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik*, Berlin [u.a.], Springer.

- GROUP, U. E. R. 2003. Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 361, 799-808.
- HARDY, G. E., CAHILL, J., SHAPIRO, D. A., BARKHAM, M., REES, A. & MACASKILL, N. 2001. Client interpersonal and cognitive styles as predictors of response to time-limited cognitive therapy for depression. *J Consult Clin Psychol*, 69, 841-5.
- HARRINGTON, M. O., JOHNSON, J. M., CROOM, H. E., PENNINGTON, K. & DURRANT, S. J. 2018. The influence of REM sleep and SWS on emotional memory consolidation in participants reporting depressive symptoms. *Cortex*, 99, 281-295.
- HÄRTER, M. & DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR PSYCHIATRIE, P. U. N. 2015. *S3-Praxisleitlinien in Psychiatrie und Psychotherapie, Nationale VersorgungsLeitlinie unipolare Depression*, Berlin.
- HEBERLEIN, A., KÄSER, M., LICHTINGHAGEN, R., RHEIN, M., LENZ, B., KORNHUBER, J., BLEICH, S. & HILLEMACHER, T. 2014. TNF- α and IL-6 serum levels: neurobiological markers of alcohol consumption in alcohol-dependent patients? *Alcohol*, 48, 671-676.
- HESTAD, K. A., TONSETH, S., STOEN, C. D., UELAND, T. & AUKRUST, P. 2003. Raised plasma levels of tumor necrosis factor alpha in patients with depression: normalization during electroconvulsive therapy. *J ect*, 19, 183-8.
- HIMMERICH, H., FULDA, S., LINSEISEN, J., SEILER, H., WOLFRAM, G., HIMMERICH, S., GEDRICH, K., KLOIBER, S., LUCAE, S. & ISING, M. 2008. Depression, comorbidities and the TNF- α system. *European Psychiatry*, 23, 421-429.
- HIRSCHFELD, R. M. 2001. Clinical importance of long-term antidepressant treatment. *Br J Psychiatry Suppl*, 42, S4-8.
- IACOVIDES, A., FOUNTOULAKIS, K. N., KAPRINIS, S. & KAPRINIS, G. 2003. The relationship between job stress, burnout and clinical depression. *Journal of affective disorders*, 75, 209-221.
- IRWIN, M. R., OLMSTEAD, R. & CARROLL, J. E. 2016. Sleep Disturbance, Sleep Duration, and Inflammation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies and Experimental Sleep Deprivation. *Biol Psychiatry*, 80, 40-52.
- JACOB, G. & BENDEL, J. 2000. Das Konstrukt Patientenzufriedenheit: Eine kritische Bestandsaufnahme. *Zeitschrift für Klinische Psychologie, Psychiatrie und Psychotherapie*, 48, 280-301.
- JARVENTAUSTA, K., SORRI, A., KAMPMAN, O., BJORKQVIST, M., TUOHIMAA, K., HAMALAINEN, M., MOILANEN, E., LEINONEN, E., PELTOLA, J. & LEHTIMAKI, K. 2017. Changes in interleukin-6 levels during electroconvulsive therapy may reflect the therapeutic response in major depression. *Acta Psychiatr Scand*, 135, 87-92.
- KACZMARCZYK, M., WINGENFELD, K., KUEHL, L. K., OTTE, C. & HINKELMANN, K. 2018. Childhood trauma and diagnosis of major depression: Association with memory and executive function. *Psychiatry Res*, 270, 880-886.
- KAUFMANN, S. H. E. 2014. *Basiswissen Immunologie*, Berlin [u.a.], Springer.
- KERSHAW, T., MURPHY, A., DIVNEY, A., MAGRIPLES, U., NICCOLAI, L. & GORDON, D. 2013. What's love got to do with it: Relationship functioning and mental and physical quality of life among pregnant adolescent couples. *Am J Community Psychol*, 52, 288-301.

- KESSLER, R. C., BERGLUND, P., DEMLER, O., JIN, R., KORETZ, D., MERIKANGAS, K. R., RUSH, A. J., WALTERS, E. E. & WANG, P. S. 2003. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *Jama*, 289, 3095-105.
- KHAN, A., KHAN, S. R., SHANKLES, E. B. & POLISSAR, N. L. 2002. Relative sensitivity of the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, the Hamilton Depression rating scale and the Clinical Global Impressions rating scale in antidepressant clinical trials. *Int Clin Psychopharmacol*, 17, 281-5.
- KIM, Y. K., SUH, I. B., KIM, H., HAN, C. S., LIM, C. S., CHOI, S. H. & LICINIO, J. 2002. The plasma levels of interleukin-12 in schizophrenia, major depression, and bipolar mania: effects of psychotropic drugs. *Mol Psychiatry*, 7, 1107-14.
- KIRCHER, T. 2019. *Kompendium der Psychotherapie*, Berlin ; Heidelberg, Springer.
- KLINITZKE, G., ROMPEL, M., HÄUSER, W., BRÄHLER, E. & GLAESMER, H. 2012. Die deutsche version des childhood trauma questionnaire (CTQ)–psychometrische Eigenschaften in einer bevölkerungsrepräsentativen Stichprobe. *PPmP-Psychotherapie· Psychosomatik· Medizinische Psychologie*, 62, 47-51.
- KNEKT, P., LINDFORS, O., HARKANEN, T., VALIKOSKI, M., VIRTALA, E., LAAKSONEN, M. A., MARTTUNEN, M., KAIPAINEN, M. & RENLUND, C. 2008. Randomized trial on the effectiveness of long-and short-term psychodynamic psychotherapy and solution-focused therapy on psychiatric symptoms during a 3-year follow-up. *Psychol Med*, 38, 689-703.
- KOHLER-FORSBERG, O., BUTTENSCHON, H. N., TANSEY, K. E., MAIER, W., HAUSER, J., DERNOVSEK, M. Z., HENIGSBERG, N., SOUERY, D., FARMER, A., RIETSCHER, M., MCGUFFIN, P., AITCHISON, K. J., UHER, R. & MORS, O. 2017. Association between C-reactive protein (CRP) with depression symptom severity and specific depressive symptoms in major depression. *Brain Behav Immun*, 62, 344-350.
- KOLOVOS, S., KLEIBOER, A. & CUIJPERS, P. 2016. Effect of psychotherapy for depression on quality of life: meta-analysis. *Br J Psychiatry*, 209, 460-468.
- KUEHNER, C. 2003. Gender differences in unipolar depression: an update of epidemiological findings and possible explanations. *Acta Psychiatr Scand*, 108, 163-74.
- LADWIG, I., RIEF, W. & NESTORIUC, Y. 2014. Welche Risiken und Nebenwirkungen hat Psychotherapie?-Entwicklung des Inventars zur Erfassung Negativer Effekte von Psychotherapie (INEP). *Verhaltenstherapie*, 24, 252-263.
- LEE, E. H. 2012. Review of the psychometric evidence of the perceived stress scale. *Asian Nurs Res (Korean Soc Nurs Sci)*, 6, 121-7.
- LEE, T. M. & CHAN, C. C. 1999. Dose-response relationship of phototherapy for seasonal affective disorder: a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*, 99, 315-23.
- LEFF, J., VEARNALS, S., BREWIN, C. R., WOLFF, G., ALEXANDER, B., ASEN, E., DAYSON, D., JONES, E., CHISHOLM, D. & EVERITT, B. 2000. The London Depression Intervention Trial. Randomised controlled trial of antidepressants v. couple therapy in the treatment and maintenance of people with depression living with a partner: clinical outcome and costs. *Br J Psychiatry*, 177, 95-100.
- LEIBENLUFT, E. & WEHR, T. A. 1992. Is sleep deprivation useful in the treatment of depression? *The American journal of psychiatry*.

- LEICHSENDRING, F. 2001. Comparative effects of short-term psychodynamic psychotherapy and cognitive-behavioral therapy in depression: a meta-analytic approach. *Clin Psychol Rev*, 21, 401-19.
- LEQUIN, R. M. 2005. Enzyme immunoassay (EIA)/enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). *Clinical chemistry*, 51, 2415-2418.
- LEWINSOHN, P. M. 1974. A behavioral approach to depression. *Essential papers on depression*, 150-172.
- LEYTON-JAIMES, M. F., KAHN, J. & ISRAELSON, A. 2018. Macrophage migration inhibitory factor: A multifaceted cytokine implicated in multiple neurological diseases. *Exp Neurol*, 301, 83-91.
- LINDEN, M. 2013. How to define, find and classify side effects in psychotherapy: from unwanted events to adverse treatment reactions. *Clin Psychol Psychother*, 20, 286-96.
- LIPSCHUTZ, R., BICK, J., NGUYEN, V., LEE, M., LENG, L., GRIGORENKO, E., BUCALA, R., MAYES, L. C. & CROWLEY, M. J. 2018. Macrophage migration inhibitory factor (MIF) gene is associated with adolescents' cortisol reactivity and anxiety. *Psychoneuroendocrinology*, 95, 170-178.
- LIU, Y., HO, R. C. & MAK, A. 2012. Interleukin (IL)-6, tumour necrosis factor alpha (TNF-alpha) and soluble interleukin-2 receptors (sIL-2R) are elevated in patients with major depressive disorder: a meta-analysis and meta-regression. *J Affect Disord*, 139, 230-9.
- LOH, A., LEONHART, R., WILLS, C. E., SIMON, D. & HARTER, M. 2007. The impact of patient participation on adherence and clinical outcome in primary care of depression. *Patient Educ Couns*, 65, 69-78.
- LOPPNOW, H. 2001. Zytokine: Klassifikation, Rezeptoren, Wirkungsmechanismen. *Der Internist*, 42, 13-27.
- MAES, M., BERK, M., GOEHLER, L., SONG, C., ANDERSON, G., GALECKI, P. & LEONARD, B. 2012. Depression and sickness behavior are Janus-faced responses to shared inflammatory pathways. *BMC Med*, 10, 66.
- MAES, M., MELTZER, H. Y., BOSMANS, E., BERGMANS, R., VANDOOOLAEGHE, E., RANJAN, R. & DESNYDER, R. 1995. Increased plasma concentrations of interleukin-6, soluble interleukin-6, soluble interleukin-2 and transferrin receptor in major depression. *J Affect Disord*, 34, 301-9.
- MANCUSO, C. A., PETERSON, M. G. & CHARLSON, M. E. 2000. Effects of depressive symptoms on health-related quality of life in asthma patients. *J Gen Intern Med*, 15, 301-10.
- MARNELL, L., MOLD, C. & DU CLOS, T. W. 2005. C-reactive protein: ligands, receptors and role in inflammation. *Clin Immunol*, 117, 104-11.
- MELZER, J., ROSTOCK, M., BRIGNOLI, R., KECK, M. E. & SALLER, R. 2012. Preliminary data of a HAMD-17 validated symptom scale derived from the ICD-10 to diagnose depression in outpatients. *Forsch Komplementmed*, 19, 191-6.
- MIDDELDORP, C. M., CATH, D. C. & BOOMSMA, D. I. 2006. A twin-family study of the association between employment, burnout and anxious depression. *J Affect Disord*, 90, 163-9.
- MILLER, E. J. & CHUNG, H. 2009. A literature review of studies of depression and treatment outcomes among U.S. College students since 1990. *Psychiatr Serv*, 60, 1257-60.
- MISCHKE, R. 2000. Makrophagen migrationsinhibierender Faktor (MIF): Struktur- und Aktivitätsstudien.

- MOHR, D. C. 1995. Negative outcome in psychotherapy: A critical review. *Clinical psychology: Science and practice*, 2, 1-27.
- MÖLLER, H.-J. 2015. *Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie*, Stuttgart, Thieme.
- MONTGOMERY, S. A., ROBERTS, A. & PATEL, A. G. 1994. Placebo-controlled efficacy of antidepressants in continuation treatment. *Int Clin Psychopharmacol*, 9 Suppl 1, 49-53.
- MULLER, M. J. & DRAGICEVIC, A. 2003. Standardized rater training for the Hamilton Depression Rating Scale (HAMD-17) in psychiatric novices. *J Affect Disord*, 77, 65-9.
- MULLER, N. & SCHWARZ, M. J. 2008. A psychoneuroimmunological perspective to Emil Kraepelins dichotomy: schizophrenia and major depression as inflammatory CNS disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 258 Suppl 2, 97-106.
- NEWMAN, M. G., JACOBSON, N. C., ERICKSON, T. M. & FISHER, A. J. 2017. Interpersonal Problems Predict Differential Response to Cognitive Versus Behavioral Treatment in a Randomized Controlled Trial. *Behav Ther*, 48, 56-68.
- NIEHUES, T. 2017. C-reaktives Protein und andere immunologische Biomarker. *Monatsschrift Kinderheilkunde*, 165, 560-571.
- ORGANIZATION, W. H. 1993. *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: diagnostic criteria for research*, World Health Organization.
- ORGANIZATION, W. H. 1998. WHO Fünf. Fragebogen zum Wohlbefinden. *WHO Collaborating Center for Mental Health*.
- OTSUBO, T., TANAKA, K., KODA, R., SHINODA, J., SANO, N., TANAKA, S., AOYAMA, H., MIMURA, M. & KAMIJIMA, K. 2005. Reliability and validity of Japanese version of the Mini-International Neuropsychiatric Interview. *Psychiatry Clin Neurosci*, 59, 517-26.
- PAPAKOSTAS, G. I., PERLIS, R. H., SCALIA, M. J., PETERSEN, T. J. & FAVA, M. 2006. A meta-analysis of early sustained response rates between antidepressants and placebo for the treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol*, 26, 56-60.
- PAPE, H.-C., KURTZ, A. & SILBERNAGL, S. 2018. *Physiologie*, Stuttgart ; New York, Georg Thieme Verlag.
- PBERT, L., DOERFLER, L. A. & DECOSIMO, D. 1992. An evaluation of the perceived stress scale in two clinical populations. *Journal of Psychopathology and Behavioral Assessment*, 14, 363-375.
- PERRICONE, C., VERSINI, M., BEN-AMI, D., GERTEL, S., WATAD, A., SEGEL, M. J., CECCARELLI, F., CONTI, F., CANTARINI, L., BOGDANOS, D. P., ANTONELLI, A., AMITAL, H., VALESINI, G. & SHOENFELD, Y. 2016. Smoke and autoimmunity: The fire behind the disease. *Autoimmun Rev*, 15, 354-74.
- PFAMMATTER, M., JUNGHAN, U. M. & TSCHACHER, W. 2012. Allgemeine Wirkfaktoren der Psychotherapie: Konzepte, Widersprüche und eine Synthese. *Psychotherapie*, 17, 17-31.
- RAISON, C. L., CAPURON, L. & MILLER, A. H. 2006. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends Immunol*, 27, 24-31.
- RAISON, C. L., PIKALOV, A., SIU, C., TSAI, J., KOBLAN, K. & LOEBEL, A. 2018. C-reactive protein and response to lurasidone in patients with bipolar depression. *Brain Behav Immun*, 73, 717-724.
- RASSOW, J. 2016. *Biochemie*, Stuttgart, Thieme.

- RICHTER, P., WERNER, J., HEERLEIN, A., KRAUS, A. & SAUER, H. 1998. On the validity of the Beck Depression Inventory. A review. *Psychopathology*, 31, 160-8.
- RIEMANN, D. & VODERHOLZER, U. 2003. Primary insomnia: a risk factor to develop depression? *Journal of affective disorders*, 76, 255-259.
- ROCKSTROM, M. D., CHEN, L., TAISHI, P., NGUYEN, J. T., GIBBONS, C. M., VEASEY, S. C. & KRUEGER, J. M. 2018. Tumor necrosis factor alpha in sleep regulation. *Sleep Med Rev*, 40, 69-78.
- ROSE-JOHN, S. 2018. Interleukin-6 Family Cytokines. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 10.
- ROUGET, B. W. & AUBRY, J. M. 2007. Efficacy of psychoeducational approaches on bipolar disorders: a review of the literature. *J Affect Disord*, 98, 11-27.
- RUSH, A. J. 1985. Interpersonal Psychotherapy of Depression. *American Journal of Psychiatry*, 142, 1381-1382.
- SALOKANGAS, R. K. R., SCHULTZE-LUTTER, F., SCHMIDT, S. J., PESONEN, H., LUUTONEN, S., PATTERSON, P., GRAF VON REVENTLOW, H., HEINIMAA, M., FROM, T. & HIETALA, J. 2019. Childhood physical abuse and emotional neglect are specifically associated with adult mental disorders. *J Ment Health*, 1-9.
- SCHIEPEK, G., ECKERT, H. & KRAVANJA, B. 2013. *Grundlagen systemischer Therapie und Beratung*, Göttingen ; Bern ; Wien ; Paris ; Oxford ; Prag ; Toronto ; Boston ; Amsterdam ; Kopenhagen ; Stockholm ; Florenz, Hogrefe.
- SCHLIPPE, A. V. & SCHWEITZER, J. U.-T. G. 2017. *Systemische Interventionen*, Göttingen, Vandenhoeck & Ruprecht.
- SCHMIDT, F. M., KIRKBY, K. C. & LICHTBLAU, N. 2016. Inflammation and Immune Regulation as Potential Drug Targets in Antidepressant Treatment. *Curr Neuroparmacol*, 14, 674-87.
- SCHMIDT, F. M., LICHTBLAU, N., MINKWITZ, J., CHITTKA, T., THORMANN, J., KIRKBY, K. C., SANDER, C., MERGL, R., FASSHAUER, M., STUMVOLL, M., HOLDT, L. M., TEUPSER, D., HEGERL, U. & HIMMERICH, H. 2014. Cytokine levels in depressed and non-depressed subjects, and masking effects of obesity. *J Psychiatr Res*, 55, 29-34.
- SCHMIDTKE, A., FLECKENSTEIN, P., MOISES, W. & BECKMANN, H. 1988. Studies of the reliability and validity of the German version of the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS). *Schweizer Archiv für Neurologie und Psychiatrie (Zurich, Switzerland: 1985)*, 139, 51-65.
- SCHMOLL, D. 2012. Nebenwirkungen bei psychoanalytisch orientierten Therapien. *Psychotherapeut*, 57, 395-401.
- SCHNEIDER, F. 2012. *Facharztwissen Psychiatrie und Psychotherapie*, Berlin [u.a.], Springer.
- SCHRAMM, E. 1998. *Interpersonelle Psychotherapie bei Depressionen und anderen psychischen Störungen*, Stuttgart [u.a.], Schattauer.
- SCHUCH, J. J., ROEST, A. M., NOLEN, W. A., PENNINX, B. W. & DE JONGE, P. 2014. Gender differences in major depressive disorder: results from the Netherlands study of depression and anxiety. *J Affect Disord*, 156, 156-63.
- SEIDLER, A., THINSCHMIDT, M., DECKERT, S., THEN, F., HEGEWALD, J., NIEUWENHUIJSEN, K. & RIEDEL-HELLER, S. G. 2014. The role of psychosocial working conditions on burnout and its core component emotional exhaustion - a systematic review. *J Occup Med Toxicol*, 9, 10.

- SELIGMAN, M. E. 1972. Learned helplessness. *Annual review of medicine*, 23, 407-412.
- SHEEHAN, D. V., LECRUBIER, Y., SHEEHAN, K. H., AMORIM, P., JANAVS, J., WEILLER, E., HERGUETA, T., BAKER, R. & DUNBAR, G. C. 1998. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry*, 59 Suppl 20, 22-33;quiz 34-57.
- SHEEHAN, D. V., SHEEHAN, K. H., SHYTLE, R. D., JANAVS, J., BANNON, Y., ROGERS, J. E., MILO, K. M., STOCK, S. L. & WILKINSON, B. 2010. Reliability and validity of the Mini International Neuropsychiatric Interview for Children and Adolescents (MINI-KID). *J Clin Psychiatry*, 71, 313-26.
- SHELTON, C. I. 2004. Long-term management of major depressive disorder: are differences among antidepressant treatments meaningful? *J Clin Psychiatry*, 65 Suppl 17, 29-33.
- SLAVICH, G. M. & IRWIN, M. R. 2014. From stress to inflammation and major depressive disorder: a social signal transduction theory of depression. *Psychol Bull*, 140, 774-815.
- SOMERS, W., STAHL, M. & SEEHRA, J. S. 1997. 1.9 Å crystal structure of interleukin 6: implications for a novel mode of receptor dimerization and signaling. *The EMBO journal*, 16, 989-997.
- SORRI, A., JARVENTAUSTA, K., KAMPMAN, O., LEHTIMAKI, K., BJORKQVIST, M., TUOHIMAA, K., HAMALAINEN, M., MOILANEN, E. & LEINONEN, E. 2018. Low tumor necrosis factor-alpha levels predict symptom reduction during electroconvulsive therapy in major depressive disorder. *Brain Behav*, 8, e00933.
- SOTSKY, S. M., GLASS, D. R., SHEA, M. T., PILKONIS, P. A., COLLINS, J. F., ELKIN, I., WATKINS, J. T., IMBER, S. D., LEBER, W. R., MOYER, J. & ET AL. 1991. Patient predictors of response to psychotherapy and pharmacotherapy: findings in the NIMH Treatment of Depression Collaborative Research Program. *Am J Psychiatry*, 148, 997-1008.
- STEIGER, A. & PAWLOWSKI, M. 2019. Depression and Sleep. *Int J Mol Sci*, 20.
- STRAUB, B., LINDEN, M., HAUPT, M.-L. & KACZMAREK, S. 2012. Unerwünschte Wirkungen, Nebenwirkungen und Fehlentwicklungen. *Psychotherapeut*, 57, 385-394.
- SULLIVAN, M. D., O'CONNOR, P., FEENEY, P., HIRE, D., SIMMONS, D. L., RAISCH, D. W., FINE, L. J., NARAYAN, K. M., ALI, M. K. & KATON, W. J. 2012. Depression predicts all-cause mortality: epidemiological evaluation from the ACCORD HRQL substudy. *Diabetes Care*, 35, 1708-15.
- SVANBORG, P. & ASBERG, M. 2001. A comparison between the Beck Depression Inventory (BDI) and the self-rating version of the Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS). *J Affect Disord*, 64, 203-16.
- TEUSCH, L., BOHME, H., FINKE, J. & GASTPAR, M. 2001. Effects of client-centered psychotherapy for personality disorders alone and in combination with psychopharmacological treatment. An empirical follow-up study. *Psychother Psychosom*, 70, 328-36.
- THASE, M. E. 1999. Redefining antidepressant efficacy toward long-term recovery. *J Clin Psychiatry*, 60 Suppl 6, 15-9.
- TOMITA, A. & MANUEL, J. I. 2020. Evidence on the Association Between Cigarette Smoking and Incident Depression From the South African National Income

- Dynamics Study 2008–2015: Mental Health Implications for a Resource-Limited Setting. *Nicotine and Tobacco Research*, 22, 118-123.
- TSUNO, N., BESSET, A. & RITCHIE, K. 2005. Sleep and depression. *The Journal of clinical psychiatry*.
- TUGLU, C., KARA, S. H., CALIYURT, O., VARDAR, E. & ABAY, E. 2003. Increased serum tumor necrosis factor-alpha levels and treatment response in major depressive disorder. *Psychopharmacology*, 170, 429-433.
- VALKANOVA, V., EBMEIER, K. P. & ALLAN, C. L. 2013. CRP, IL-6 and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Affect Disord*, 150, 736-44.
- VETTER, M. L., WADDEN, T. A., VINNARD, C., MOORE, R. H., KHAN, Z., VOLGER, S., SARWER, D. B. & FAULCONBRIDGE, L. F. 2013. Gender differences in the relationship between symptoms of depression and high-sensitivity CRP. *Int J Obes (Lond)*, 37 Suppl 1, S38-43.
- WAMPOLD, B. E., MINAMI, T., BASKIN, T. W. & CALLEN TIERNEY, S. 2002. A meta-(re)analysis of the effects of cognitive therapy versus 'other therapies' for depression. *J Affect Disord*, 68, 159-65.
- WANG, X., SUNDQUIST, K., PALMER, K., HEDELIUS, A., MEMON, A. A. & SUNDQUIST, J. 2018. Macrophage Migration Inhibitory Factor and microRNA-451a in Response to Mindfulness-based Therapy or Treatment as Usual in Patients with Depression, Anxiety, or Stress and Adjustment Disorders. *Int J Neuropsychopharmacol*, 21, 513-521.
- WANG, Y. Q., LI, R., ZHANG, M. Q., ZHANG, Z., QU, W. M. & HUANG, Z. L. 2015. The Neurobiological Mechanisms and Treatments of REM Sleep Disturbances in Depression. *Curr Neuropharmacol*, 13, 543-53.
- WARD, E., KING, M., LLOYD, M., BOWER, P., SIBBALD, B., FARRELLY, S., GABBAY, M., TARRIER, N. & ADDINGTON-HALL, J. 2000. Randomised controlled trial of non-directive counselling, cognitive-behaviour therapy, and usual general practitioner care for patients with depression. I: clinical effectiveness. *Bmj*, 321, 1383-8.
- WATSON, J. C., GORDON, L. B., STERMAC, L., KALOGERAKOS, F. & STECKLEY, P. 2003. Comparing the effectiveness of process-experiential with cognitive-behavioral psychotherapy in the treatment of depression. *J Consult Clin Psychol*, 71, 773-81.
- WHISMAN, M. A. & BRUCE, M. L. 1999. Marital dissatisfaction and incidence of major depressive episode in a community sample. *J Abnorm Psychol*, 108, 674-8.
- WIEDLOCHA, M., MARCINOWICZ, P., KRUPA, R., JANOSKA-JAZDZIK, M., JANUS, M., DEBOWSKA, W., MOSIOLEK, A., WASZKIEWICZ, N. & SZULC, A. 2018. Effect of antidepressant treatment on peripheral inflammation markers - A meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 80, 217-226.
- WIRZ-JUSTICE, A. & VAN DEN HOOFDAKKER, R. H. 1999. Sleep deprivation in depression: what do we know, where do we go? *Biological psychiatry*, 46, 445-453.
- WITTMANN, M., SCHREIBER, W., LANDGREBE, M. & HAJAK, G. 2018. Störung zirkadianer Rhythmen im Kontext depressiver Erkrankungen. *Fortschritte der Neurologie· Psychiatrie*, 86, 308-318.

ZIMMERMAN, M., MARTINEZ, J. H., YOUNG, D., CHELMINSKI, I. & DALRYMPLE, K. 2013. Severity classification on the Hamilton Depression Rating Scale. *J Affect Disord*, 150, 384-8.

7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Verteilungsmuster der Suizide in Abhängigkeit der Vorerkrankungen in Prozent (Ebert and Loew, 2011).....	9
Abbildung 2 Häufigkeitsverteilung typischer Depressionssymptome (Möller, 2015)...	9
Abbildung 3: Konzentration einzelner APP im Blutplasma in Abhängigkeit vom zeitlichen Verlauf (Niehues, 2017)	23
Abbildung 4: Ablauf der Akuten-Phase-Reaktion (Niehues, 2017)	25
Abbildung 5: Aufbau CRP (Gressner and Arndt, 2013)	27
Abbildung 6: molekularer Aufbau Interleukin-6 (Somers et al., 1997).....	31
Abbildung 7: molekularer Aufbau von TNF-alpha (Eck and Sprang, 1989)	33
Abbildung 8: molekularer Aufbau MIF (Calandra and Roger, 2003)	35
Abbildung 9: Lokalisation der MIF-Expression im menschlichen Körper (Calandra and Roger, 2003).....	35
Abbildung 10 Teilnehmerzahl Patienten in Visite 1 bis 4	37
Abbildung 11 Altersverteilung der Studienteilnehmer	38
Abbildung 12 Patientenverteilung nach Zentrum	38
Abbildung 13 Studiendesign mit zeitlichem Verlauf	41
Abbildung 14 Wirkungsweise ELISA: Antikörperreaktion mit gekoppelten Indikatorenzym (E) zur Umwandlung des Substrates (S) in das zu erfassende Produkt (P)	53
Abbildung 15 Psychiatrische Vorbehandlung	55
Abbildung 16 Aufenthaltsdauer stationär oder in Tagesklinik in Wochen	56
Abbildung 17 Familiäre Situation der Patienten in Prozent.....	56
Abbildung 18 Regelmäßiger Konsum von Alkohol und Nikotin in Prozent.....	57
Abbildung 19 HAMD 17 Visite 1 bis Visite 4, Zentrum 1	59
Abbildung 20 HAMD 17 Visite 1 und Visite 2, Zentrum 2	60
Abbildung 21 HAMD 17 Visite 1 bis Visite 4, Zentrum 3.....	60
Abbildung 22 HAMD 17 Visite 1 bis Visite 4, gesamte Patienten	61
Abbildung 23 MADRS Visite 1 bis Visite 4, Zentrum 1	63
Abbildung 24 MADRS Visite 1 und Visite 2, Zentrum 2	63
Abbildung 25 MADRS Visite 1 bis Visite 4, Zentrum 3	64
Abbildung 26 MADRS Visite 1 bis Visite 4, gesamte Patienten	64
Abbildung 27 BDI Visite 1 bis Visite 4, Zentrum 1	67

Abbildung 28 BDI Visite 1 und Visite 2, Zentrum 2	67
Abbildung 29 BDI Visite 1 bis Visite 4, Zentrum 3	68
Abbildung 30 BDI Visite 1 bis Visite 4, gesamte Patienten	68
Abbildung 31 PSS Visite 1 bis Visite 4, Zentrum 1	71
Abbildung 32 PSS Visite 1 und Visite 2, Zentrum 2	71
Abbildung 33 PSS Visite 1 bis Visite 4, Zentrum 3	72
Abbildung 34 PSS Visite 1 bis Visite 4, gesamte Patienten.....	72
Abbildung 35 PSQI Visite 1 bis Visite 4, Zentrum 1	74
Abbildung 36 PSQI Visite 1 und Visite 2, Zentrum 2	75
Abbildung 37 PSQI Visite 1 bis Visite 4, Zentrum 3	75
Abbildung 38 PSQI Visite 1 bis Visite 4, gesamte Patienten	76
Abbildung 39 Patientenverteilung Schweregrad emotionaler Missbrauch (n=65).....	77
Abbildung 40 Patientenverteilung Schweregrad körperlicher Missbrauch (n=65).....	77
Abbildung 41 Patientenverteilung Schweregrad sexueller Missbrauch (n=65)	77
Abbildung 42 Patientenverteilung Schweregrad emotionale Vernachlässigung (n=65)	78
Abbildung 43 Patientenverteilung Schweregrad körperliche Vernachlässigung (n=65)	78
Abbildung 44 CTQ Schweregrad emotionaler Missbrauch im Vergleich zu den erzielten Mittelwerten (MW) der anderen, verwendeten Fragebögen	79
Abbildung 45 CTQ Schweregrad emotionale Vernachlässigung im Vergleich zu den erzielten Mittelwerten (MW) der anderen, verwendeten Fragebögen	81
Abbildung 46 CTQ Schweregrad körperlicher Missbrauch im Vergleich zu den erzielten Mittelwerten (MW) der anderen, verwendeten Fragebögen	83
Abbildung 47 CTQ Schweregrad körperliche Vernachlässigung im Vergleich zu den erzielten Mittelwerten (MW) der anderen, verwendeten Fragebögen	85
Abbildung 48 CTQ Schweregrad sexueller Missbrauch im Vergleich zu den erzielten Mittelwerten (MW) der anderen, verwendeten Fragebögen.....	87
Abbildung 49 MIF Visite 1 bis Visite 4, Zentrum 1	90
Abbildung 50 MIF Visite 1 und Visite 2, Zentrum 2	91
Abbildung 51 MIF Visite 1 bis Visite 4, Zentrum 3	91
Abbildung 52 MIF Visite 1 bis Visite 4, gesamte Patienten.....	92
Abbildung 53 hsIL-6 Visite 1 bis Visite 4, Zentrum 1	94

Abbildung 54 hsIL-6 Visite 1 und Visite 2, Zentrum 2	94
Abbildung 55 hsIL-6 Visite 1 bis Visite 4, Zentrum 3	95
Abbildung 56 hsIL-6 Visite 1 bis Visite 4, gesamte Patienten	95
Abbildung 57 hsTNF- α Visite 1 bis Visite 4, Zentrum 1	97
Abbildung 58 hsTNF- α Visite 1 und Visite 2, Zentrum 2	98
Abbildung 59 hsTNF- α Visite 1 bis Visite 4, Zentrum 3	98
Abbildung 60 hsTNF- α Visite 1 bis Visite 4, gesamte Patienten	99
Abbildung 61 hsCRP Visite 1 bis Visite 4, Zentrum 1	101
Abbildung 62 hsCRP Visite 1 und Visite 2, Zentrum 2	102
Abbildung 63 hsCRP Visite 1 bis Visite 4, Zentrum 3	102
Abbildung 64 hsCRP Visite 1 bis Visite 4, gesamte Patienten	103
Abbildung 65 Korrelation nach Spearman zwischen Fragebögen und Laborparametern zwischen Visite 1 und Visite 2, je näher die Korrelation bei 1 respektive -1 Zunahme Intensivität Farbe, positive Korrelation Rot-, negative Korrelation Blaukodierung	105
Abbildung 66 Korrelation nach Spearman zwischen Fragebögen und Laborparametern zwischen Visite 1 und Visite 3, je näher die Korrelation bei 1 respektive -1 Zunahme Intensivität Farbe, positive Korrelation Rot-, negative Korrelation Blaukodierung	107
Abbildung 67: Korrelation nach Spearman zwischen Fragebögen und Laborparametern zwischen Visite 1 und Visite 4, je näher die Korrelation bei 1 respektive -1 Zunahme Intensivität Farbe, positive Korrelation Rot-, negative Korrelation Blaukodierung	109
Abbildung 68: Anzahl und Verteilung der psychiatrischen Vorbehandlung der Studienpatienten (n=65)	116
Abbildung 69: Auswertung CTQ	118
Abbildung 70: Punktzahlverlauf in Abhängigkeit der Visiten	119
Abbildung 71: Punktzahl PSQI in Abhängigkeit der Visiten	121
Abbildung 72: Punktzahl PSS in Abhängigkeit der Visiten	122

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Prävalenz von depressiver Symptomatik nach Geschlecht und Altersgruppe in Prozent (Busch et al., 2013)	6
Tabelle 2 Differentialdiagnosen der Depression (Schneider, 2012).....	11
Tabelle 3 Diagnosekriterien einer depressiven Episode nach ICD-10 und WHO (Organization, 1993)	12
Tabelle 4 Diagnosekriterien des Schweregrades einer Depression nach ICD-10 und WHO (Organization, 1993)	12
Tabelle 5 Positive (steigende Konzentration nach Entzündungsreiz) und negative APP (abnehmende Konzentration nach Entzündungsreiz) (Gressner and Arndt, 2013)	25
Tabelle 6 CRP-Erhöhung im Serum in Abhängigkeit der auslösenden Reaktion (Gressner and Arndt, 2013)	28
Tabelle 7 Einteilung der Zytokine (Gressner and Arndt, 2013)	29
Tabelle 8 Ausgewählte Zytokinfunktionen (Behrends, 2017)	30
Tabelle 9 Erkrankungen mit IL-6-Erhöhlungen in den jeweiligen Körpersekreten (Gressner and Arndt, 2013)	32
Tabelle 10 TNF-alpha-Konzentrationen in Abhängigkeit der entsprechenden Entzündungsreaktion (Gressner and Arndt, 2013)	34
Tabelle 11 Ein- und Anschlusskriterien für die Studienteilnahme	40
Tabelle 12 Bewertungssystem CTQ	46
Tabelle 13 Probenbearbeitung	52
Tabelle 14 Verlauf HAMD 17 in allen Zentren	59
Tabelle 15 Verlauf MADRS in allen Zentren	62
Tabelle 16 Verlauf BDI in allen Zentren	66
Tabelle 17 Verlauf PSS in allen Zentren	70
Tabelle 18 Verlauf PSQI in allen Zentren	74
Tabelle 19 Schweregrad emotionaler Missbrauch CTQ im Vergleich zu den erzielten Mittelwerten der Punktzahlen der anderen, verwendeten Fragebögen	79
Tabelle 20 Schweregrad emotionale Vernachlässigung CTQ im Vergleich zu den erzielten Mittelwerten der Punktzahlen der anderen, verwendeten Fragebögen	81
Tabelle 21 Schweregrad körperlicher Missbrauch CTQ im Vergleich zu den erzielten Mittelwerten der Punktzahlen der anderen, verwendeten Fragebögen	83

Tabelle 22 Schweregrad körperliche Vernachlässigung CTQ im Vergleich zu den erzielten Mittelwerten der Punktzahlen der anderen, verwendeten Fragebögen	85
Tabelle 23 Schweregrad sexueller Missbrauch CTQ im Vergleich zu den erzielten Mittelwerten der Punktzahlen der anderen, verwendeten Fragebögen	87
Tabelle 24 Verlauf MIF in allen Zentren.....	90
Tabelle 25 Verlauf hsIL-6 in allen Zentren.....	94
Tabelle 26 Verlauf hsTNF- α in allen Zentren.....	97
Tabelle 27 Verlauf hsCRP in allen Zentren.....	101
Tabelle 28 Korrelation nach Spearman zwischen Fragebögen und Laborparametern zwischen Visite 1 und Visite 2	104
Tabelle 29 Korrelation nach Spearman zwischen Fragebögen und Laborparametern zwischen Visite 1 und Visite 3	106
Tabelle 30 Korrelation nach Spearman zwischen Fragebögen und Laborparametern zwischen Visite 1 und Visite 4	108
Tabelle 31 Screeningfragebogen Depression: WHO-Fünf-Fragebogen zum Wohlbefinden (WHO, 1998).....	149

9 Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin-Converting-Enzyme
APP	Akute-Phase-Proteine
APR	Akute Phase-Reaktion
BDI	Beck-Depressions-Inventar
CRP	C-reaktives Protein
CSF	Kolonie-stimulierende Faktoren
CTQ	Childhood Trauma Questionnaire
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EKT	Elektrokonvulsive Therapie
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
GPT	Gesprächspsychotherapie
HAMD 17	Hamilton Depression Scale 17
HPA	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Conditions
IDO	Indoleamin-2,3-Dioxygenase
IFN	Interferone
IL	Interleukine
IL-6	Interleukin-6
ITP	Interpersonelle Therapie
KVT	Kognitive Verhaltenstherapie
LMU	Ludwig-Maximilian-Universität
M.I.N.I.	Mini-International Neuropsychiatric Interview
MADRS	Montgomery-Asberg-Depression Scale
MAOI	Monoaminoxidase-Inhibitoren
MIF	Makrophagen migrationsinhibierender Faktor/ Macrophage Migration Inhibitory Factor

MT	Melatonin-Rezeptor-Agonist
MW	Mittelwert
NK	Natürliche Killerzellen
NSMRI	nichtselektive Monoamin-Wiederaufnahmehemmer
PPT	Psychodynamische Psychotherapie
PSQI	Pittsburgh Sleep Quality Index
PSS	Perceived Stress Scale
REM	Rapid-Eye-Movements
SNRI	Selektive Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitoren (SNRI);
SSNRI	Selektive Serotonin-/Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitoren
SSRI	Selektive Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitoren (SSRI);
TGF	Transformierende Wachstumsfaktoren
TNF	Tumornekrosefaktor
TNF- α	Tumornekrosefaktor-alpha
TZA	Trizyklische Antidepressiva
WHO	World Health Organisation
hs	high sensitive
kD	Kilodalton
ml	Milliliter
ng	Nanogramm
pg	Picogramm
z.B.	zum Beispiel

10 Anhang

In den letzten 2 Wochen...	Die ganze Zeit	meistens	Etwas mehr als die Hälfte der Zeit	Etwas weniger als die Hälfte der Zeit	Ab und zu	Zu keinem Zeitpunkt
War ich froh und guter Laune	5	4	3	2	1	0
Habe ich mich ruhig und entspannt gefühlt	5	4	3	2	1	0
Habe ich mich energisch und aktiv gefühlt	5	4	3	2	1	0
Habe ich mich beim Aufwachen frisch und ausgeschlafen gefühlt	5	4	3	2	1	0
War mein Alltag voller Dinge, die mich interessieren	5	4	3	2	1	0

Tabelle 31 Screeningfragebogen Depression: WHO-Fünf-Fragebogen zum Wohlbefinden (WHO, 1998)